

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

**Prognostischer Vergleich von glottischen T1- und T2- Karzinomen  
unter Berücksichtigung einer Infiltration der vorderen Kommissur**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Raffaella Knespel, geb. Freundorfer

aus  
Straubing

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Maximilian Reiter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hjalmar Hagedorn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Jacobi

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen  
Prüfung: 15.04.2019

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Prognostischer Vergleich von glottischen T1- und T2- Karzinomen unter Berücksichtigung einer Infiltration der vorderen Kommissur**

selbstständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.08.2018

Raffaella Knespel

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einleitung .....	8
1.1 Grundlagen des Larynxkarzinoms .....	8
1.1.1 Epidemiologie .....	8
1.1.2 Risikofaktoren .....	8
1.1.3 Pathogenese und Histopathologie .....	9
1.1.4 Tumorklassifikation .....	10
1.1.5 Therapie .....	12
1.1.5.1 Chirurgische Therapie .....	12
1.1.5.2 Laserchirurgie .....	14
1.1.5.3 Radio(chemo)therapie .....	16
1.1.6 Prognose .....	17
1.1.7 Die vordere Kommissur .....	18
1.2 Fragestellung .....	19
2. Material und Methoden .....	20
2.1 Stichprobe .....	20
2.2 Material zur Datengewinnung und erhobene Parameter .....	20
2.3 Datenauswertung .....	21
3. Ergebnisse .....	23
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose .....	23
3.2 Klinische Lokalisationen des Glottiskarzinoms .....	25
3.3 TNM- Klassifikation .....	26
3.4 Therapiemodalitäten .....	27
3.4.1 Primär chirurgische Therapie des Erstkarcinoms .....	27
3.4.2 Primäre Radiotherapie .....	29
3.4.3 Primäre Radiochemotherapie .....	29
3.5 Zweitkarzinom .....	30
3.6 Rezidivfreies Überleben .....	31
3.6.1 Rezidive .....	31
3.6.2 TNM- Stadium .....	32
3.6.3 Einstellbarkeit .....	32
3.6.4 Therapie .....	33

3.6.5 R-Status .....	36
3.7 Zweitrezidiv .....	37
3.8 Drittrezidiv .....	38
3.9 Überlebensanalyse .....	39
3.9.1 Gesamtüberleben .....	39
3.9.2 Krankheitsspezifisches Überleben .....	41
3.10 Organerhalt .....	42
4. Diskussion .....	44
4.1 Diskussion der Ergebnisse .....	44
4.2 Zusammenfassung .....	48
5. Anhang .....	50
6. Literaturverzeichnis .....	55
7. Danksagung .....	61

**Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADT	Adjuvante Therapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
FLT	Frontolaterale Larynxteilresektion
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hauptresektat
INR	Intraoperatives Nachresektat
KI	Konfidenzintervall
Kum.	Kumulativ
LE	Laryngektomie
L1	Tumorzellen infiltrieren Lymphgefäße der Tumorregion
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
NR	Nachresektion
N+	Befallene(r) Lymphknoten
OE	Organerhalt
OP	Alle chirurgischen Therapiemodalitäten, ausgenommen TL
PDT	Photodynamische Therapie
R	Rezidiv
RCT	Radiochemotherapie
RFÜ	Rezidivfreies Überleben
RT	Radiatio

Tab.	Tabelle
TL	Transorale Laserresektion
TNM	TNM (Tumor Node Metastasis) Classification of Malignant Tumours
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
ÜT	Übrige Therapiemodalitäten (chirurgisch und primär konservativ, ausgenommen TL)
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
VK+	Infiltration der vorderen Kommissur
VK-	keine Infiltration der vorderen Kommissur
vs.	versus

# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen des Larynxkarzinoms

### 1.1.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 30-40% handelt es sich beim Larynxkarzinom um eines der häufigsten Malignome im Kopf-Hals-Bereich (Reiter, Straube, Pigorsch 2014; Schumacher und Ledderose 2010). Laut aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts Berlin liegt die Zahl der Neuerkrankten in Deutschland im Jahr 2013 bei den Männern bei 7,6 zu 100000 und bei den Frauen bei 1,3 zu 100000 Einwohnern. Dabei zeigt sich im Vergleich zu den Zahlen vorheriger Jahre bei den Männern eine rückläufige Tendenz, wohingegen sie bei den Frauen leicht steigt. Das Risiko einer Erkrankung an Kehlkopfkrebs ist ab dem 45. Lebensjahr erhöht, der Altersgipfel liegt beim 60. Lebensjahr (Schumacher und Ledderose 2010). In den Jahren 2011 bis 2012 liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller an Kehlkopfkrebs erkrankten Frauen bzw. Männer bei 55% bzw. 51% (Robert Koch-Institut 2016).

### 1.1.2 Risikofaktoren

Der Entstehung des Larynxkarzinoms liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde. Zu den anamnestischen Hauptrisikofaktoren gehören die Noxen Tabak und Alkohol, deren kombinierter Konsum synergistisch wirkt. Nur 5% der Larynxkarzinome treten bei Personen mit leerer Noxenanamnese auf. Ferner tragen weitere Faktoren wie gastroösophagealer Reflux, frühere Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich und Virusinfektionen mit dem „high-risk“ humanen Papillomavirus (HPV) - insbesondere der Subgruppe 16- ebenfalls zur Karzinogenese bei (Bonkowsky und Schüssler 2010; Chen et al. 2017).

Ein systematisches Review konnte zeigen, dass bis zu 24% aller Larynxkarzinome HPV-assoziiert sind (Kreimer et al. 2005). Der Anteil der HPV-positiven Kopf-Hals-Malignome ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Davon sind insbesondere Patienten in jüngerem Alter betroffen mit anamnestisch unauffälligem Tabak- und Alkoholkonsum. Als Ursache käme ein Wandel des Sexualverhaltens seit den Siebzigerjahren in Frage (Chaturvedi et al. 2008). HPV-assoziierten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, vor allem Oropharynxkarzinomen, wird ein besseres Outcome bezüglich Rezidiv- und Überlebensrate zugeschrieben und gilt als wichtiger prognostischer Faktor (Ang et al. 2010; Sedaghat et al. 2009). Weitere Risikofaktoren sind Substanzen, die auf der Basis industrieller Verbrennungsprozesse



entstehen und polyzyklische aromatische Hydrokarbone enthalten (Reiter, Straube, Pigorsch 2014).

### **1.1.3 Pathogenese und Histopathologie**

Die Pathogenese von Plattenepithelkarzinomen basiert auf malignen Veränderungen in einzelnen Plattenepithelzellen der Haut und Schleimhaut. Karzinomvorstufen, sogenannte Präkanzerosen, entwickeln sich im Zuge der malignen Transformation mit hoher Wahrscheinlichkeit in ein invasives Karzinom. Diese Präkanzerosen können histologisch anhand zellulärer Eigenschaften charakterisiert werden, wie beispielsweise nukleäre Atypien, herabgesetzte Zellreifung und eine erhöhte Mitoserate. Präkanzerosen umfassen Dysplasien und Carcinoma in situ (CIS). Der histologische Grad einer Dysplasie (leicht-, mittel-, hochgradig) ist als prognostischer Wert hinsichtlich des Entartungsrisikos zu sehen (Armstrong, Vokes, Verma 2015; Sinha, Okuyemi, Haughey 2014). CIS sind bereits maligne entartete Zellen, welche noch auf das Plattenepithel beschränkt sind und die Basalmembran nicht infiltrieren. Bei einer Progression zum invasiven Karzinom werden zunächst die Basalmembran und das darunterliegende Gewebe infiltriert. Es werden 3 Malignitätsgrade voneinander unterschieden und nach histomorphologischen Parametern graduiert (Grading) (siehe Tab. 1). Die prognostische Aussagekraft des Gradings ist nicht zuletzt aufgrund der oft geringen Reproduzierbarkeit umstritten, weshalb teilweise weitere histomorphologische Parameter beschrieben werden wie das Wachstumsmuster (infiltrativ oder verdrängend) oder eine Charakterisierung der Invasionsfront (Agaimy und Weichert 2016). Nicht jedes Plattenepithelkarzinom entsteht aus einer Dysplasie oder einem CIS, eine Entwicklung ist auch direkt aus den basalen Schichten eines hyperplastischen oder atrophien Epithels möglich (Bonkowsky und Schüssler 2010; Armstrong, Vokes, Verma 2015; Kleinsasser 1987). Im Gegensatz zu einer diffusen Tumordinfiltration verbessert ein breitflächiges, klar abgegrenztes Auftreten dabei die Prognose (Meyer-Breiting 1987).

Grading	Differenzierungsgrad
<b>G1</b>	hoch differenziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenig Mitosen</li> <li>• starke Verhornungstendenz</li> <li>• geringe Stromainduktion</li> </ul>
<b>G2</b>	mäßig differenziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte mitotische Aktivität, vereinzelt Atypien</li> <li>• mäßiggradige Verhornungstendenz</li> </ul>
<b>G3</b>	schlecht differenziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• unreife, pleomorphe Tumorzellen</li> <li>• geringe Verhornung</li> <li>• Kern-Plasma-Relation stark zugunsten der Kerne verschoben</li> <li>• vermehrte Stromainduktion</li> </ul>

Tab.1: Histopathologisches Grading (Agaimy und Weichert 2016; Wittekind 2017)

### 1.1.4 Tumorklassifikation

Für die Therapie und Prognose eines Larynxkarzinoms ist die Lokalisation im Larynx entscheidend. Kehlkopfkarzinome werden nach anatomischen Verhältnissen unterteilt in Karzinome der Supraglottis mit einem Anteil von mehr als 30%, Glottis mit circa 65% und Subglottis mit weniger als 1%. Der anatomische Bereich der Glottis ist definiert durch die Plicae vocales mit den Ligamenta vocalia und den Mm. vocalis und cricoarytenoideus lateralis. Sie reicht von der vorderen Kommissur bis zum Processus vocalis des Arytenoids. Die kaudale Begrenzung liegt 5 Millimeter subglottisch, die ventrale Begrenzung ist durch den Schildknorpel gegeben, an dem die vordere Kommissur über die Broyles- Sehne verankert ist (Mozet und Dietz 2010; Tillmann 2011).

Um Aussagen zum lokalen Ausbreitungsmuster und zur lymphogenen Metastasierung der Karzinome treffen zu können, ist neben der Laryngoskopie von Supra- und Subglottis auch die Beurteilung von präepiglottischen und paraepiglottischen Raum als Nachbarstrukturen des Larynx sinnvoll. Besonders der präepiglottische Raum, der sich zwischen der Membrana thyrohyoidea und der Epiglottis befindet, enthält zahlreiche Lymphgefäße, welche eine Ausbreitung von Metastasen in umgebende Lymphknoten ermöglichen (Reiter, Straube, Pigorsch 2014; Knecht und Baghi 2009; Bonkowsky und Schüssler 2010; Iro und Waldfahrer 2008; Woodson und Berzofsky 2016).

An den anatomischen Aufbau des Larynx orientiert sich die *TNM-Klassifikation* nach der UICC (Tab. 2).

<b>Supraglottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (zum Beispiel Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/ oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/ oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Beispiel Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert mediastinale Strukturen
<b>Glottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hinter Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
<b>T2</b>	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der paraglottischen Räume mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert durch den äußeren Kortex des Schildknorpels und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Beispiel Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert mediastinale Strukturen
<b>Subglottis</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf die Subglottis begrenzt
<b>T2</b>	Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, mit normaler oder eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
<b>T3</b>	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert durch den Krikoid- oder Schildknorpel und/ oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, zum Beispiel Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, umschließt die A. carotis interna oder mediastinale Strukturen

Tab. 2: TNM- Klassifikation des Larynx (Wittekind 2017)

### **1.1.5 Therapie**

Als primäres Ziel jeder Therapiemodalität steht die In-sano- Resektion. Wesentliche sekundäre Ziele sind der Organ- und Funktionserhalt im Sinne der Erhaltung von Schluckfähigkeit und Stimmproduktion. Letztlich ist die optimale Therapie eines Patienten individuell abzustimmen. Dabei gilt es bei der Wahl einer Therapiemodalität, Faktoren wie Alter, Compliance, Komorbiditäten und soziales Umfeld zu berücksichtigen, um neben der onkologischen Prognose auch die posttherapeutische Lebensqualität in einem ausgewogenen Verhältnis zu optimieren (Genden et al. 2008; Wiegand 2016).

Zur Therapie des Larynxkarzinoms kommen grundsätzlich konservative und operative Therapiekonzepte in Betracht. Im Allgemeinen führen bei Vorliegen eines umschriebenen Primärtumors in kurativer Intention beide Konzepte zu einer vergleichbaren lokoregionären Tumorkontrolle. Nach primär operativer Therapie wird- je nach postoperativem TNM-Stadium- eine adjuvante Radiatio (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) angeschlossen (Arnold und Ganzer 2011).

Während in den USA seit den Achtzigerjahren bis zur Jahrtausendwende immer mehr der Trend der konservativen Therapiekonzepte dominierte (Hoffman et al. 2006), sind in Deutschland unterschiedliche Therapiekonzepte vertreten. Generell wird bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen die operative Therapie der primären Bestrahlung vorgezogen aufgrund einer geringeren Spättoxizität und positiveren Ergebnissen hinsichtlich Organerhalt (OE) (Eckel 2012; Ambrosch und Fazel 2011). In der Literatur gibt es bis dato keine prospektiv randomisierten Vergleichsstudien (Jacobi et al. 2019).

#### **1.1.5.1 Chirurgische Therapie**

Die Wahl der Operationsmethode hängt von der Lage und der Ausdehnung des Tumors ab, die nur bedingt in den Tumorstadien der TNM-Klassifikation vereinheitlicht werden kann. Klinisch wichtige Faktoren für die Wahl des operativen Konzeptes sind die Tiefeninfiltration der Mukosa sowie die Mobilität des Stimmbandes und des Arytenoids (Sperry und Weinstein 2015). Es kann dabei unterschieden werden zwischen Operationsmethoden, die dem Organ- und Funktionserhalt dienen und denjenigen ohne OE. So neigen frühe glottische und supraglottische Tumore dazu, in ihrem jeweiligen Kompartiment lokalisiert zu wachsen, wohingegen transglottische und subglottische Tumore eher zu einer Tiefeninfiltration in das Larynxgerüst und darüber hinaus tendieren (Silver 1981).

Im Folgenden sollen relevante Operationstechniken vor allem früher Glottiskarzinome näher erläutert werden:

### Chordektomie via Thyreotomie/ Laryngofissur

Die Laryngofissur als eine gering invasive Operationsmethode dient als Resektionsmethode früher glottischer Karzinome. Durch die Möglichkeiten der endoskopisch- gestützten Teilresektion und der Lasermikrochirurgie (vgl. 1.1.5.2) ist sie heutzutage vor allem schlecht einstellbaren, glottischen T1-Tumoren vorbehalten, die ausschließlich auf die Glottismukosa begrenzt sind (Silver 1981; Strutz 2010; Ambrosch und Fazel 2011).

### Frontolaterale Larynxteilresektion

Die frontolaterale Kehlkopfteilresektion findet Anwendung bei lokal ungünstig gelegenen, glottischen T1-/ T2-Karzinomen der Stimmlippen einschließlich des Sinus morgagni, des Processus vocalis und der vorderen Kommissur mit einer Ausdehnung auf die kontralaterale Stimmlippe sowie im Falle subglottischer Ausdehnung. Eine Modifikation ist dabei die frontoanteriore Larynxteilresektion, die in Patientenfällen bevorzugt wird, in denen sich ein Tumor der vorderen Kommissur symmetrisch auf beiden Stimmlippen ausbreitet. Im Vergleich zur Chordektomie ist die Stimmfunktion nach frontolateraler Teilresektion meist schlechter (Theissing et al. 2006; Bonkowsky und Strutz 2010).

### Suprakrikoidale Larynxteilresektion

Die suprakrikoidale Larynxteilresektion kommt als organerhaltende Operationsmethode bei fortgeschrittenen Glottiskarzinomen (T3, T4) mit Stimmlippenfixierung zur Anwendung (Theissing et al. 2006). Indikationen für die suprakrikoidale Kehlkopfteilresektion sind von daher Supraglottiskarzinome mit Beteiligung der Glottis und der vorderen Kommissur bei möglichem Stimmlippenstillstand, Befall des paraglottischen oder präepiglottischen Raumes und Schildknorpelinfiltration. Je nach Art der Rekonstruktion differenziert man zwischen der suprakrikoidalen partiellen Laryngektomie (LE) mit Krikohyoidopexie (Resektion der Epiglottis) oder der mit Krikohyoidoepiglottopexie (Erhalt des kranialen Anteils der Epiglottis) (Loehn, Kunduk, McWhorter 2014). Durch die Rekonstruktionen ist es möglich, ein Ventil zu erzeugen, das dem Patienten eine Stimmgebung ermöglicht und zugleich einen Schutz der Atemwege darstellt (Loehn, Kunduk, McWhorter 2014).

Weitere operative Behandlungsmöglichkeiten sind durch folgende Eingriffe gegeben:

- Vertikale Hemilaryngektomie
- Horizontale Larynxteilresektion

### Laryngektomie

Bei der LE wird der gesamte Kehlkopf reseziert. Sie wird Patienten empfohlen, die entweder ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen oder aufgrund schwerwiegender,

postoperativer Folgen (Aspirationsgefahr und erschwerte Rehabilitation) nicht für eine Larynxteilresektion in Frage kommen. Eine weitere Indikation wird durch eine vorausgegangene, fehlgeschlagene RT oder in einer Rezidivsituation gestellt. Zusammenfassend wird der Larynx vom Os hyoideum bis zur Cartilago cricoidea unter Belassen des oberen Ösophagumundes, der hinteren Rachenwand und der Zungenbasis entfernt (Tucker 1993; Eibling 2008).

### Neck Dissection

Da die Glottis nur spärlich mit Lymphbahnen versorgt ist, ist eine selektive Neck Dissection erst ab einem höheren Tumorstadium zu diskutieren. Die Neck Dissection kann auch durchgeführt werden, wenn im klinischen Staging zwar keine Lymphknotenmetastasen ersichtlich sind, aber eine lymphogene Streuung wahrscheinlich ist. Gemäß der aktuellen Literatur wird eine selektive Neck Dissection ab einem T3-Stadium bei klinischem N0-Status empfohlen (Waldfahrer et al. 2005; Ferlito et al. 2000). Bei glottischen Karzinomen steigt die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung mit dem Grad der Fixierung der Stimmlippe ab dem T2-Stadium, sodass hier zumindest engmaschige Kontrollen des Lymphabflussgebietes empfohlen sind. Im T2-Stadium konnte in einer Studie von Waldfahrer et al. (2005) bei 5% der Patientenfälle ein positiver Halslymphknotenstatus festgestellt werden. In diesem Sinne kann eine Neck Dissection auch mit der Zielsetzung des Stagings zur Planung weiterer postoperativer Folgetherapien durchgeführt werden. Bei klinisch befallenen Halslymphknoten sollte routinemäßig eine Neck Dissection der entsprechenden Seite durchgeführt werden, wohingegen bei klinisch negativen Lymphknoten im T1-Stadium keine Indikation zu einer Neck Dissection gestellt ist (Theissing et al. 2006; Eibling 2008; Waldfahrer et al. 2005).

### **1.1.5.2 Laserchirurgie**

Durch die Erfindung und Entwicklung des Lasers wurde in der modernen Laryngoskopie ein neuer Meilenstein gelegt: Mithilfe von Laserarten wie dem Karbondioxidlaser wurde eine gezielte Entfernung von Gewebe bei niedriger Schädigung der umgebenden Strukturen möglich. Weitere Vorteile ergaben sich auch dadurch, dass eine bessere Sicht durch weniger Gewebedeformation und den koagulierenden Effekt des Lasers erreicht wurde und der Patient durch einen kürzeren Heilungsprozess schnell rehabilitiert (Tucker 1993; Knecht und Baghi 2009). Der Operateur hat die Möglichkeit, die für jede Gewebeart angemessene Wellenlänge und Energiemenge zu bestimmen. Das Laserlicht setzt sich normalerweise aus einer einzigen Wellenlänge zusammen, welche vom zu resezierenden Gewebe bestmöglich absorbiert und vom umgebenden Gewebe gestreut werden soll. Die Absorption geschieht durch Anregung

von Chromophoren. Von der Wellenlänge hängt außerdem ab, ob koaguliert oder vaporisiert werden soll, oder eine Kombination aus beidem (Rosen und Simpson 2008). Inkorrekte Bestimmung von Lasereigenschaften und –exposition können aber auch negative Folgen haben, wie Koagulationsnekrosen durch thermische Gewebeschäden.

Der Erfolg einer transoralen Laserresektion (TL) ist abhängig von den Fähigkeiten des Operateurs. Die oft schlechte Einstellbarkeit des Patienten und damit fehlende Übersichtlichkeit des Operationsgebiets sowie die bis heute nicht normierte Vorgehensweise stellt den Operateur vor Herausforderungen. Dennoch lassen sich in der Lasertherapie von glottischen und supraglottischen T1- und T2- Tumoren bei genauer Indikationsstellung und Patientenselektion sehr gute Erfolge erzielen (Knecht und Baghi 2009). Generell liegt die Wahl zwischen der Tumorentfernung en bloc oder einer Zerteilung des Tumors und Resektion in mehreren Stücken. Die stückweise Entfernung eines Tumors kann detaillierte Hinweise zur Infiltrationstiefe des Tumors liefern (Steiner 2005; Theissing et al. 2006). Steiner (2005) spricht dabei von einer „Chirurgie nach Maß“: Unter operationsmikroskopischer Sicht kann mit dem Laser die exakte tumoröse Raumforderung minimalinvasiv umrandet werden unter weitestgehendem OE der umgebenden Strukturen.

### Operative Technik

Nach Vortreffen der Laserschutzmaßnahmen wird das Laryngoskop eingesetzt und der Larynx eingestellt. Das tumorumgebende Gewebe wird mit privingetränkten Wattetupfern geschützt, der zu exzidierende Tumor wird markiert und unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes (je nach Larynxbereich 2 bis 10mm) in operationsmikroskopischer Sicht umschnitten. Aufgrund der Lasereigenschaften ist die Unterscheidung zwischen Tumor oder gesundem Gewebe durch ein präzises und blutungsarmes Arbeiten mit dem Laser erleichtert. Theissing et al. (2006) beschreibt die Möglichkeit der zweizeitigen Tumorresektion bei glottischen T1b- Karzinomen. Dadurch reduziert sich das Risiko einer postoperativen Synechiebildung in der vorderen Kommissur. Eine Laserresektion von T2- und T3- Tumoren ist prinzipiell möglich, solange eine ausreichende Exposition des Tumors einstellbar ist und ein Organ- bzw. Funktionserhalt gewährleistet werden kann. Die präoperative Planung darf die Rekonstruktionsoptionen trotz des primär wichtigeren In-sano- Operationsprinzips nicht außer Acht lassen (Steiner 2005; Theissing et al. 2006; Knecht und Baghi 2009; Sinha, Okuyemi, Haughey 2014).

### 1.1.5.3 Radio(chemo)therapie

Die primäre RT bietet sich als wirkungsvolle Alternative beim frühen Larynx- und auch Hypopharynxkarzinom an, im fortgeschrittenen Stadium (T3, T4) ist die onkologische Prognose allerdings schlechter (Lominska und Kumar 2015; Bonkowsky und Schüssler 2010).

Ein Vorteil der primären RT kann gegenüber der chirurgischen Therapie früher Glottiskarzinome (T1, T2) in der besseren Stimmqualität bestehen bei vergleichbarer onkologischer Prognose. In einer retrospektiven Analyse von Schrijvers et al. (2009) wurden die Ergebnisse von Patienten mit einem T1a- Glottiskarzinom verglichen, die entweder mit einer TL oder einer RT therapiert wurden. Dabei konnte kein Unterschied in der Rezidiv- oder 5-JÜR festgestellt werden. Im Falle eines Rezidivs konnte allerdings der Larynx eines Patienten mit vormaliger Lasertherapie länger erhalten werden. Sobald die Stimmlippenbeweglichkeit bereits eingeschränkt oder fixiert ist, sollte der operativen Resektion aufgrund einer höheren lokalen Kontrollrate der Vorzug gegeben werden (Reiter, Straube, Pigorsch 2014). Bei fortgeschrittenen Glottiskarzinomen wird nur dann eine primäre, kombinierte RCT empfohlen, wenn ein OE sowie eine ausreichende Stimm- bzw. Schluckfunktion posttherapeutisch möglich erscheinen. Die 5-JÜR von Patienten mit primärer Bestrahlung eines T4-Glottiskarzinoms liegt bei 50% (Spector et al. 2004; Lominska und Kumar 2015). Die Rolle einer primären RCT zur Therapie fortgeschrittener Larynxkarzinome mit Schildknorpelbeteiligung ist hinsichtlich Komplikationen durch Strahlenempfindlichkeit (Nekrosen) und damit onkologischem Outcome sehr umstritten. Do et al. (2009) konnte keine Unterschiede in Tumorkontrollrate und Überlebenszeit feststellen, wohingegen Dziegielewski et al. (2012) bessere Überlebensraten (5- und 2-Jahres-Überlebensrate) bei T4a- Karzinomen, die mit einer LE in Kombination mit einer adjuvanten Therapie behandelt wurden, feststellte. Eine adjuvante Therapie (ADT) wird meist bei fortgeschrittenen T- Stadien, bei Non-in-sano-Resektionen oder bei extrakapsulärem Lymphknotenwachstum in Betracht gezogen. Auch bei multiplen, zervikalen Lymphknotenmetastasen und Perineural- bzw. Lymphgefäßinvasion sollte zu einer adjuvanten Therapie angeraten werden (Loehn, Kunduk, McWhorter 2014). Die RCT erzielt im Vergleich zur alleinigen RT signifikant bessere onkologische Resultate bezüglich Progression und Überlebenszeit (Bernier et al. 2004).

Bekannte Präparate zur Anwendung einer konkomitanten Chemotherapie sind dabei eine Kombination aus 5-Fluoruracil (5-FU), Cisplatin und Taxanen. Chemotherapeutika können die RT positiv beeinflussen in ihrer Wirkung als Radiosensitizer bzw. Strahlungssensibilisatoren (Loehn, Kunduk, McWhorter 2014; Mozet und Dietz 2010).



### 1.1.6 Prognose

Die Prognose ist multifaktoriell abhängig vom T-Stadium, von der Lokalisation des Tumors, vom Lymphknotenstatus, vom Alter des Patienten und von der Art der Therapie. Nach Brandstorp-Boesen et al. (2017) liegt die krankheitsspezifische Überlebensrate bei 98,2% für T1a-Glottiskarzinome und bei 69,5% für T1- Karzinome der Supraglottis. Anders als bei den Glottiskarzinomen liegen hier meist keine Frühsymptome wie Heiserkeit vor, sodass die Erstdiagnose (ED) erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Aufgrund anatomischer Verhältnisse ist außerdem eine Lymphknotenmetastasierung wahrscheinlicher. Bei supraglottischen T2- Karzinomen besteht zu 30,1% eine Lymphknotenmetastasierung, bei T4-Karzinomen sogar zu über 57% (Redaelli de Zinis et al. 1994; Johnson und Myers 1991). Ferner verschlechtert die Entwicklung von Rezidiven die Prognose (Brandstorp-Boesen et al. 2016).

Neuere Entwicklungen in der gezielten Tumorthherapie durch monoklonale Antikörper lassen anhand des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) sowie des PD-1 Antigens auf eine erhöhte Wirksamkeit durch selektive Therapie der Tumorzellen mit oder ohne simultane R(C)T hoffen. Daneben zeigen sich Vorteile in der Verringerung der systemischen Morbidität bei weitestgehender Gewebeschonung (Pomerantz und Grandis 2004; Bonkowsky und Schüssler 2010; Qin et al. 2014; Topalian et al. 2012).

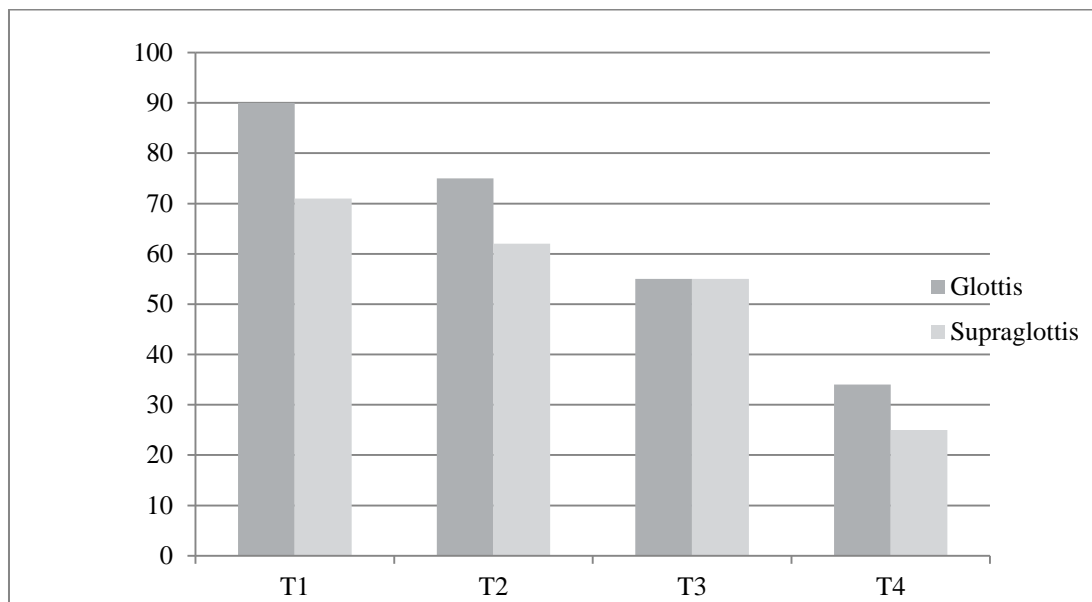


Abb. 1: 5-JÜR der primär chirurgisch therapierten Glottis- und Supraglottiskarzinome in Abhängigkeit vom T-Stadium (Reiß 2009)

### **1.1.7 Die vordere Kommissur**

Die Tumordinfiltration der vorderen Kommissur des Larynx wird bezüglich der Therapiemodalitäten von Larynxkarzinomen kontrovers diskutiert. Die vordere Kommissur ist eine bindegewebige Struktur am Schildknorpel, in die der anteriore Anteil der Plicae vocales inseriert. Manche Autoren sind der Auffassung, dass an dieser Lokalisation das Fehlen von Perichondrium die Infiltration von Tumorzellen in das Schildknorpelgerüst begünstigt. Diese direkte Verbindung zum Schildknorpel birgt die Gefahr der schnellen Ausbreitung des Karzinoms und erhöht das Risiko einer Unterschätzung des Tumorwachstums (Balica et al. 2016; Tillmann et al. 1994). Das von den Noduli elastici des Ligamentum vocale ausgehende Bindegewebe wird auch als das Broyles-Ligament bezeichnet. Die Elastizität des Bindegewebes ermöglicht innerhalb des knorpeligen Larynxgerüst eine biomechanische Balance (Tillmann et al. 1994). Wird eine Infiltration der vorderen Kommissur diagnostiziert, liegen keine standardisierten Therapieoptionen vor, sie wurden jedoch in den letzten Jahren mehr und mehr optimiert. Die Resektion von Karzinomen der vorderen Kommissur kann sich als ein anspruchsvoller Eingriff bei schwer einstellbaren Patienten gestalten und wird im Allgemeinen mit einer höheren Rezidivrate assoziiert (Balica et al. 2016; Chone et al. 2007). Diese wird in der Literatur mit bis zu 23% im Vergleich zu Karzinomen ohne infiltrierter vorderer Kommissur (5%) angegeben (Sachse et al. 2009).

## 1.2 Fragestellung

So groß die Auswahl an operativen und konservativen Therapiekonzepten bei glottischen Karzinomen des Larynx ist, so wenig herrscht Konsens über einen Therapiestandard - insbesondere bei Karzinominfiltration der vorderen Kommissur – der gleichsam die bestmögliche onkologische und dabei wenig invasive und ressourcenschonende Behandlungsmodalität darstellt. Die vor allem retrospektive Datenlage repräsentiert diesbezüglich ein kontroverses Meinungsbild und lässt aufgrund kleiner Kohorten keinen Goldstandard schlussfolgern. Die Laserresektion ist das heutige chirurgische Therapieverfahren der Wahl bei kleinen Stimmlippenkarzinomen ohne Befall der vorderen Kommissur. Dennoch gibt es unterschiedliche Ansichten über den langfristigen Erfolg vor allem im Hinblick auf die Karzinomfreiheit.

Diese retrospektive Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit der Frage, inwieweit sich die TL im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten bei Befall der vorderen Kommissur als Therapieoption eignet mit Blick auf die Rezidivhäufigkeit und das Gesamtüberleben in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 47 Monaten. Diese Evaluation soll insbesondere vor dem Hintergrund eines oftmals nicht eindeutigen postoperativen Resektionsstatus (R-Status) geschehen.

Die Aufarbeitung der Fragestellung konnte anhand 186 Patientenfälle in dieser Studie realisiert werden, die im Zeitraum 2004 - 2014 als primäre Glottiskarzinome im frühen Tumorstadium (T1-T2) klassifiziert wurden (Jacobi et al. 2019). Die Resektion der Glottiskarzinome erfolgte vor allem durch TL. Die prä- und postoperativen Beurteilungen der Glottiskarzinome ließen sowohl Rückschlüsse auf die genaue, klinische Lokalisation als auch eine ausführliche Beurteilung des R-Status zu. Dies erlaubte eine differenzierte Evaluation der Resektionsgrenzen von Haupt- und Nachresektaten sowie von Schnellschnitten und intraoperativen Nachresektaten.

Ziel der Arbeit war es, die Methode der Laserresektion von Glottiskarzinomen hinsichtlich des Therapieerfolgs retrospektiv zu untersuchen und damit zu einer weiteren Präzisierung von Behandlungsstrategien beizutragen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

Für die retrospektive Auswertung wurde der Krankheitsverlauf aller Patienten analysiert, bei denen zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2014 die Diagnose eines Larynxkarzinoms an der Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwigs-Maximilians-Universität München gestellt wurde. Dabei wurden alle primären Tumorlokalisationen der Glottis selektiert (n=215), welche sich dem T1- bzw. T2- Tumorstadium zuordnen ließen. Karzinome, die histologisch nicht den Plattenepithelkarzinomen zugeordnet werden konnten (n=2) oder CIS (n=7) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, deren Krankheitsverlauf nach Diagnose aufgrund fehlender Dokumente nicht ersichtlich war (n=3) oder deren primäre Therapie nicht in domo erfolgte bzw. über ein Staging nicht hinausreichte (n=17).

Die endgültige Stichprobe umfasste somit 186 Patienten. Alle Karzinome wurden durch eine vorausgegangene histopathologische Untersuchung einer entnommenen Probiopsie bestätigt. Zu den weiteren Staging- Untersuchungen gehörten die Computer- (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT). Die TL galt als die Therapiemodalität der Wahl. Kontraindikationen wie schlechte Einstellbarkeit oder ungünstige Tumorausdehnung, sowie Komorbiditäten und Alter des Patienten waren richtungsweisend zu einer Entscheidung für andere Therapiekonzepte. Die Unterteilung der Patienten zur Subgruppenanalyse wurde anhand der definitiven Operation (TL versus übrige Therapien) und anhand der Infiltration der vorderen Kommissur vorgenommen (Jacobi et al. 2019).

### **2.2 Material zur Datengewinnung und erhobene Parameter**

Die erforderlichen Daten und Informationen konnten anonymisiert aus den Befunden prä- und postoperativer Untersuchungen, Operationsberichten, Ergebnissen der Histopathologie, Beschlüssen der Tumorkonferenz und den Arztbriefen entnommen werden, welche in digitalisierter Form im Krankenhausinformationssystem (SAP) und darüber hinaus in verfilmten Akten des Archivs des Klinikums der Universität München aufrufbar waren. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht

- Datum der ED: Als ED wurde zur Vereinheitlichung aller Datensätze der Tag der Panendoskopie (bei primärer R(C)T) oder der Tag der Operation (bei primär chirurgischer Therapie) gewählt.
- Tumorlokalisation
- Einstellbarkeit (Kategorien: gut, moderat, schlecht, nicht möglich)
- Klinische Ausdehnung des Glottiskarzinoms und Infiltration der vorderen Kommissur
- Chirurgische Therapiemodalitäten
- TNM-Stadium (7. Edition TNM staging manual, AJCC)
- R-Status des Resektats: Unterteilung in Hauptresekat und intraoperatives Nachresekat/ Schnellschnitt; Beurteilung des Gesamtergebnisses jeweils durch Histopathologie und Operateur.
- Nachresektion sowie Beurteilung des R-Status
- R(C)T: primär oder adjuvant, sowie palliativ
- Vorbefund: Auffälligkeiten wie CIS etc.
- Mikrolaryngoskopische Nachkontrolle
- Rezidivereignis und Art des Rezidivs
- Datum des letzten Ereignisses sowie Art des Lebensereignisses (lebend, tumorabhängiger Tod, tumorunabhängiger Tod, Lost-in-follow-up)

## 2.3 Datenauswertung

Die Werte der deskriptiven Statistik wurden als Standardfehler, Median bzw. als relative und absolute Häufigkeiten berechnet. Das Konfidenzintervall lag bei 95%. Ferner wurde für die weiteren statistischen Tests ein Signifikanzniveau von 5% definiert, sodass die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt wurde. Bei den statistischen Analysen handelte es sich vor allem um den T-Test und den Normalverteilungstests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk.

Ein Unterschied kategorialer Variablen wurde durch den exakten Test nach Fisher (bei niedrigen Fallzahlen  $n < 5$  innerhalb der Vierfeldertafel) und dem Chi-Quadrat-Test (bei Fallzahlen  $n > 5$ ) bestimmt.

Der Normalverteilungstest nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk wurde für die Bewertung der Normalverteilung herangezogen. Zur Überprüfung des Verhaltens von Mittelwerten kamen in Stichproben metrischer Variablen bei Normalverteilung der T-Test, bei Ablehnung der Normalverteilung der Man-Whitney-U- bzw. Wilcoxon-Test zur

Anwendung. War beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen keine Normalverteilung gegeben, wurde der Kruskal-Wallis- Test herangezogen.

Überlebens- und Rezidivraten wurden mit Kaplan-Meier-Methoden geschätzt, Unterschiede der Überlebenskurven in den Kollektiven wurden anhand des Logrank-Tests bestimmt. Der Zeitraum von Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben, rezidivfreiem Überleben und OE war definiert durch das Datum der primären Operation oder Panendoskopie (im Falle einer primären R(C)T) und dem Ereignis Tod (unspezifisch), tumorabhängiger Tod, dem Ereignis Rezidiv und LE.

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, die tumorunabhängig verstarben, wurde neben dem nach Kaplan- Meier geschätzten krankheitsspezifischen Überleben auch die krankheitsspezifische Sterberate mithilfe einer SPSS- Makro- Datei errechnet, die die kumulative Inzidenzrate schätzt. Sie spiegelt die Wahrscheinlichkeit wider, aufgrund eines bestimmten Ereignisses zu versterben.

Zur Datenauswertung wurde die Exceltabelle in das Softwarestatistikprogramm IBM SPSS Statistics (V. 23.0, IBM Chicago, IL, USA) übertragen. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 17.12.2018 in folgendem Paper zur Veröffentlichung beim Journal „European Archives of Oto-Rhino-Laryngology“ angenommen:

Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure (Referenznummer: EAOR-D-18-00933R2)

Gekennzeichnet wurden die Textstellen im Folgenden mit der Quellenbezeichnung Jacobi et al. (2019).

#### 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose

Das Gesamttumorkollektiv umfasste 186 Patienten, davon waren 166 Männer (89%) und 20 Frauen (11%). Der errechnete Mittelwert und Median des Alters aller Patienten bei ED betrug 65 Jahre ( $SD=9,8$ ). Dabei unterschied sich das durchschnittliche Alter der Frauen mit 62 Jahren nicht signifikant von dem der Männer mit 66 Jahren ( $p=0,210$ , T-Test für unabhängige Stichproben). Das Alter der Patienten lag zwischen 29 und 85 Jahren. Einen Ausreißer im Tumorkollektiv der Frauen bildete eine Patientin, bei der bereits im frühen Alter von 29 Jahren ein T1a- Glottiskarzinom diagnostiziert wurde (Abb. 2.1). Die Altersverteilung in beiden Gruppen war normalverteilt (Abb. 2.2).

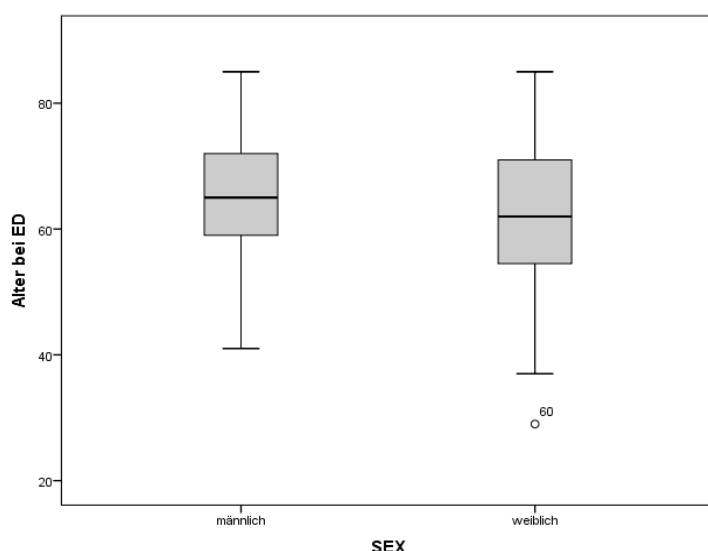


Abb. 2.1: Altersverteilung von Männern und Frauen mit Glottiskarzinom (n=186)

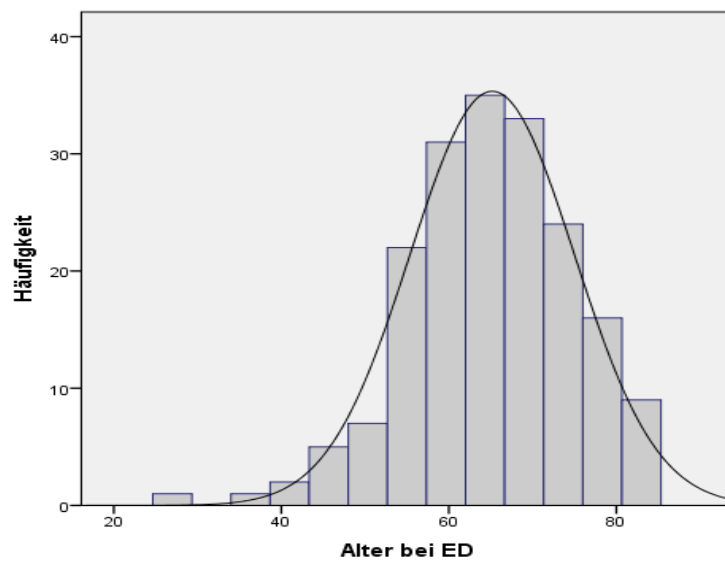


Abb. 2.2: Normalverteilungskurve der Altersverteilung aller Patienten mit Glottiskarzinom (n=186)

Beim Vergleich der Tumorkollektive TL versus übrige Therapiemodalitäten (ÜT) konnte mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben kein signifikanter Altersunterschied getestet werden ( $p= 0,935$ ), der Mittelwert (65 Jahre) war identisch mit dem des Gesamttumorkollektivs (Abb. 2.3).

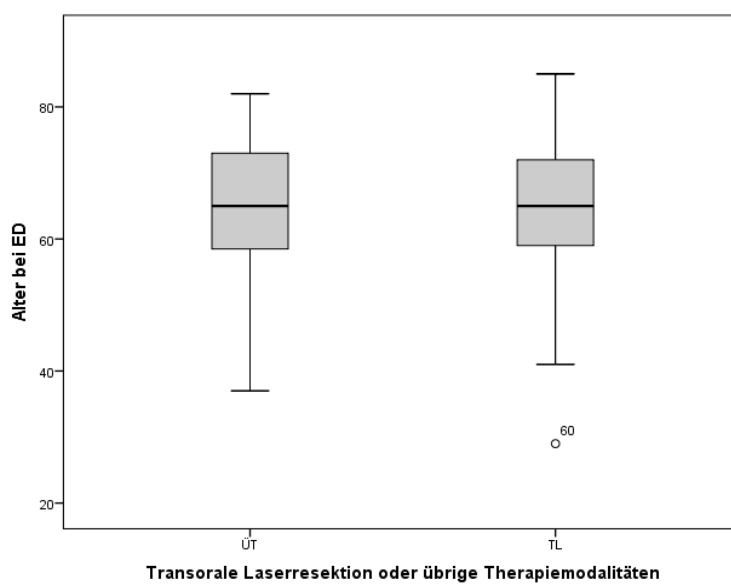


Abb. 2.3: Altersverteilung in den Kollektiven TL und ÜT (n= 186)



### 3.2 Klinische Lokalisationen des Glottiskarzinoms

Zur Vereinheitlichung der Tumorausbreitung wurden folgende Lokalisationen definiert, die im Rahmen der Panendoskopie und Mikrolaryngoskopie vom Operateur klinisch bestimmt wurden:

- Befall der Stimmlippen
- Infiltration der vorderen Kommissur
- Infiltration des ventralen Knorpels
- Befall der Aryknorpel
- Subglottische Ausdehnung
- Supraglottische Ausdehnung
- Beidseitiger Stimmlippenbefall

Eine Mehrfachnennung der Lokalisationen war möglich. Abbildung 3 stellt die Häufigkeiten der Karzinominfiltration der möglichen Lokalisationen von 182 Patienten dar, bei 4 Patienten konnten keine näheren Angaben zur genauen Lokalisation des Karzinoms erhoben werden. Auffällig ist dabei die hohe Infiltrationsrate von der vorderen Kommissur (62%). Im Subgruppenvergleich war das Vorkommen einer karzinösen Ausdehnung in die Supraglottis im Tumorkollektiv ÜT signifikant erhöht (TL 17% vs. ÜT 30%;  $p=0,030$ ).

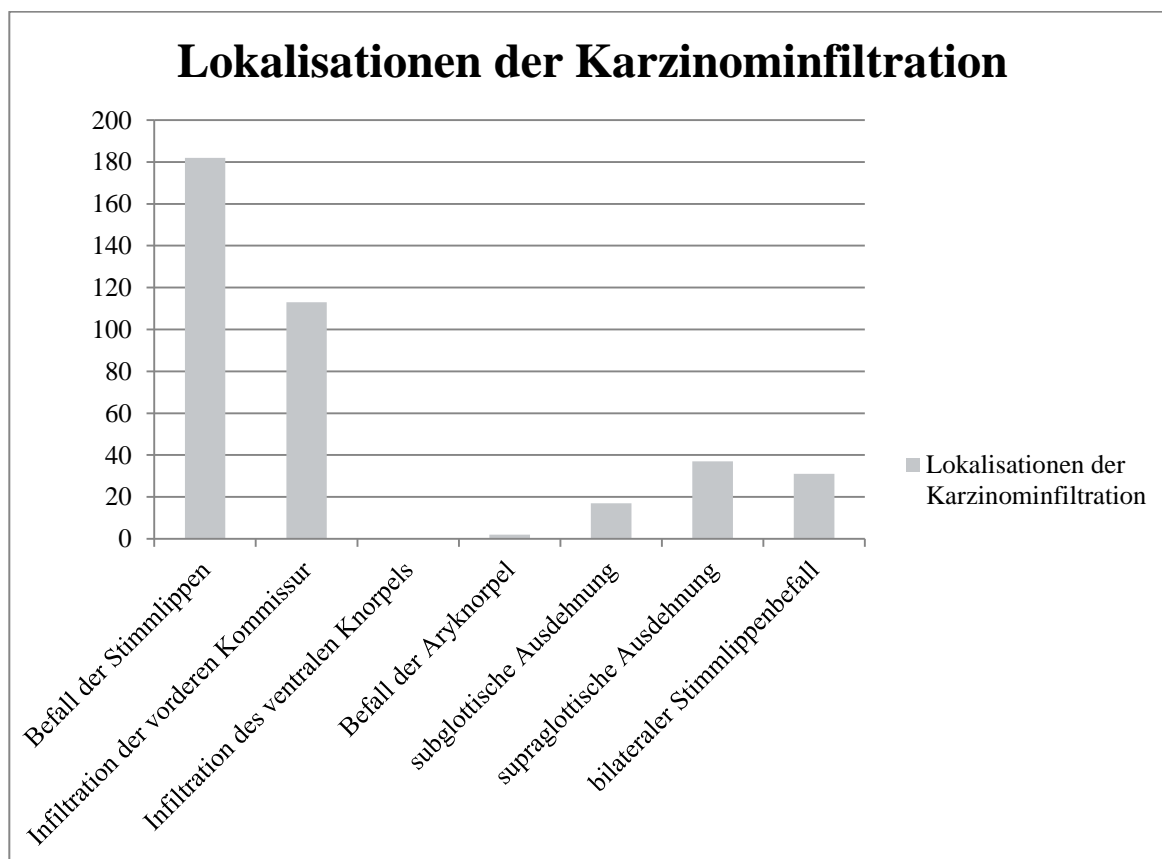


Abb. 3: Häufigkeiten der Karzinominfiltration der Glottislokalisationen (n=178)

### 3.3 TNM- Klassifikation

Mit einem Anteil von 56% waren die Glottiskarzinome dem T1a- Stadium zugehörig, gefolgt von T2- (27%) und T1b- Glottiskarzinomen (16%). In den Kollektiven TL bzw. ÜT wird der prozentuale Unterschied vor allem bei den T2- Glottiskarzinomen deutlich (TL 23% vs. ÜT 42%) (Abb. 4). Der Chi-Quadrat-Test liefert nur knapp ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p=0,052$ ).

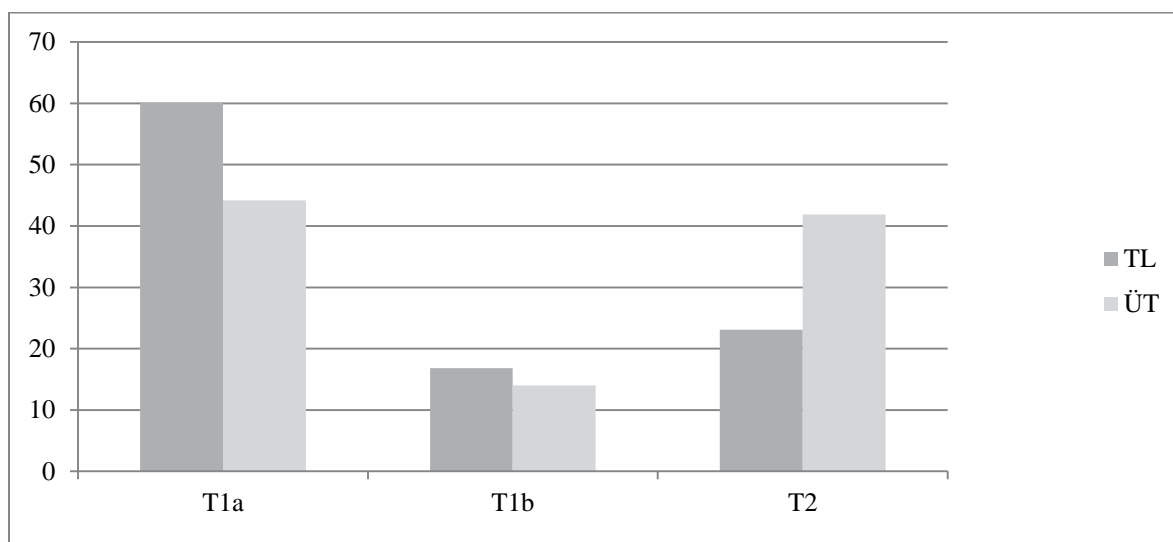


Abb. 4: Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der T-Stadien in den Subgruppen (n=186)

Karzinome mit Infiltration der vorderen Kommissur zeigten eine gleichmäßige Verteilung über die Tumorstadien (T1a, T1b, T2 mit jeweils circa 30%), wohingegen die meisten Glottiskarzinome ohne Beteiligung der vorderen Kommissur im T1a- Stadium klassifiziert wurden (85%,  $p < 0,001$ ) (Abb. 5).

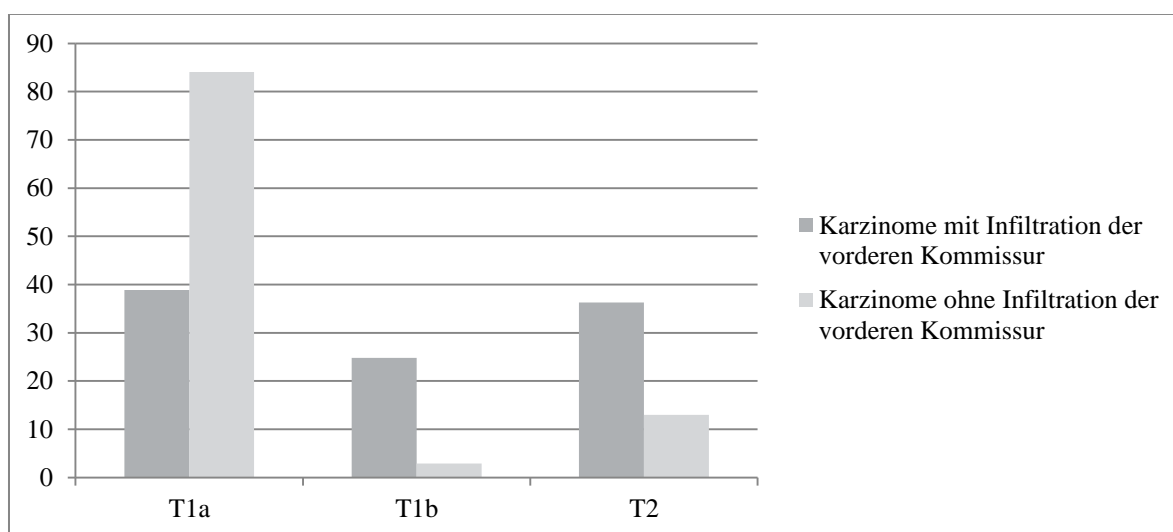


Abb. 5: Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der T-Stadien hinsichtlich einer Infiltration der vorderen Kommissur (n=180)

Bei insgesamt 180 Patienten konnte der klinische Lymphknotenstatus erhoben werden und war in über 95% der Fälle im Stadium cN0. 5 Patienten (3%) wurden als cN1-, jeweils ein Patient als cN2b- und cN2c- (1%) klassifiziert. In 4 von 7 Fällen wurde der Lymphknotenstatus postoperativ nach Neck Dissection diagnostiziert.

Die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen bei ED des Primärkarzinoms war im Kollektiv ÜT signifikant erhöht (12% vs. 1%,  $p=0,007$ ) (Tab.3).

N-Status	TL (n=143)		ÜT (n=43)	
	n	(%)	n	(%)
<b>N0</b>	141	(98,6)	36	(87,8)
<b>N+</b>	2	(1,4)	5	(12,2)

Tab. 3: Vergleich der relativen und prozentualen Häufigkeiten innerhalb der Tumorkollektive TL und ÜT (n=184)

Im Laufe des Beobachtungsintervalls kam es darüber hinaus bei insgesamt 9 weiteren Patienten zur Entwicklung von Rezidiv- Lymphknotenmetastasen.

Bei 2 Patienten wurde im klinischen Verlauf die Diagnose der Fernmetastasierung (Lunge) gestellt, darunter ein Patient, bei dem die Metastasen im Zusammenhang mit einem Lokalrezidiv entdeckt wurden. Im anderen Patientenfall wurde die Diagnose des Fernrezidivs zeitgleich mit einem Lymphknotenrezidivs erfasst. In beiden Patientenfällen wurde von einer Biopsie des Fernrezidivs abgesehen, sodass eine histopathologische, tumorspezifische Zuordnung zum Primärkarzinom der Glottis ausblieb.

### 3.4 Therapiemodalitäten

#### 3.4.1 Primär chirurgische Therapie des Erstkarzinoms

Von allen Patienten (n=186) wurde bei 94% die Indikation zur primär chirurgischen Therapie gestellt. Davon erhielten 143 (82%) von 175 Patienten eine TL, 9 (5%) eine frontolaterale Larynxteilresektion (FLT), 16 (9%) eine Exzisionsbiopsie, 3 (2%) eine Chordektomie via Thyreofissur, 2 (1%) eine LE, ein Patient (1%) eine endolaryngeale Radiofrequenzresektion und ein weiterer (1%) eine photodynamische Therapie mit einem Diodenlaser. In einem Patientenfall wurde das Glottiskarzinom zunächst im Ausland probebiopsiert, anschließend gelang in domo auch nach einer weiteren Nachresektion keine sichere R0- Situation. 2 Patienten mit dem Tumorstadium T2N1 und T2N0 lehnten chirurgische Eingriffe ab und entschieden sich für eine primäre Bestrahlung. In Tabelle 4 sind die Zusammenhänge zwischen Therapie und Tumorgröße dargestellt.

Therapiemodalität	T-Stadium		n (%)			Gesamtsumme	
	T1a		T1b		T2	n	(%)
<b>Primär konservative Therapie</b>	4	(3,8)	0		7	(13,7)	11 (5,9)
<b>TL</b>	86	(81,9)	24	(80,0)	33	(64,7)	143 (76,9)
<b>FLT</b>	2	(1,9)	2	(6,7)	5	(9,8)	9 (4,8)
<b>Exzisionsbiopsie</b>	11	(10,5)	2	(6,7)	3	(5,9)	16 (8,6)
<b>Endolaryngeale Radiofrequenzresektion</b>	1	(1,0)	0		0		1 (0,5)
<b>PDT (Diodenlaser)</b>	1	(1,0)	0		0		1 (0,5)
<b>Chordektomie via Thyreofissur</b>	0		2	(6,7)	1	(2,0)	3 (1,6)
<b>LE</b>	0		0		2	(3,9)	2 (1,1)
<b>Gesamtsumme</b>	105	(100,0)	30	(100,0)	51	(100,0)	186 (100,0)

Tab. 4: Übersicht der Therapiemodalitäten in Zusammenhang mit der Tumorgöße (n=186)

Eine Neck Dissection wurde bei 11 Patienten (6%) mit T2- Glottiskarzinomen ergänzend zur chirurgischen Primärtherapie des Erstkarzinoms durchgeführt, in 3 Fällen konnte eine Lymphknoteninfiltration histopathologisch nachgewiesen werden. 5 der 11 Neck Dissection-Eingriffe erfolgten unilateral, 6 bilateral. Die Häufigkeit der Neck Dissection war im ÜT-Kollektiv signifikant erhöht (TL 5% vs. ÜT 9%;  $p=0,027$ ).

In Zusammenhang mit den in Tabelle 5 dargestellten Therapiearten und -häufigkeiten der Nachresektionen (NR) kam es darüber hinaus postoperativ in 2 Patientensituationen zu einer zusätzlichen Neck Dissection.

Nachresektionen	n	%
<b>Keine NR</b>	133	76,4
<b>TL</b>	38	21,8
<b>Chordektomie via Thyreofissur</b>	1	0,6
<b>Frontolaterale Laryxnteilresektion</b>	1	0,6
<b>Exzision</b>	1	0,6
<b>Gesamtsumme</b>	174	100,0

Tab. 5: Darstellung von Art und Häufigkeit der NR aller primär chirurgischen Eingriffe (n=174)

Zudem wurde bei 8 Patienten eine ADT in Form einer RT mit der durchschnittlichen Gesamtdosis von 63 Gy ( $SD=2,9$ ) appliziert (bei 2 fehlenden Angaben zur Bestrahlungsintensität). Darunter befanden sich überwiegend T2- Karzinome, bei denen

entweder eine Karzinominfiltration der Randbezirke des Resektats, ein ungenügender Sicherheitsabstand, Tumorzellen in die den Tumor umgebenden Lymphgefäße (L+) sowie befallene Lymphknoten (N+) histopathologisch nachweisbar waren. Ein Patient mit dem TNM-Status T2N1M0R0 lehnte aus nicht dokumentierten Beweggründen die postoperativ empfohlene RT ab.

Weiteren 4 Patienten wurde eine adjuvante, simultane RCT angeraten. Als Zytostatikum wurde in der Regel Cisplatin angewendet, auch Cetuximab aus der Wirkstoffklasse der monoklonalen Antikörper wurde verabreicht. Mit Ausnahme von einem Patienten waren die Resektionsgrenzen des Resektats bei der vorausgegangenen Operation nicht karzinomfrei (R1), 2 Patienten hatten außerdem einen positiven Halslymphknotenstatus (N+). Einer der 4 Patienten lehnte die Bestrahlung ab, ein anderer Patient brach die adjuvante CT ab. Bei letzterem war keine weitere Verlaufskontrolle möglich (lost-in-follow-up). Der Mittelwert der Bestrahlungsintensität lag bei 68 Gy ( $SD=2,8$ ).

In einer Patientensituation wurde bereits vor dem Erstkarzinom ein CIS exzidiert und histopathologisch bestätigt. Bei der Resektion des T1a- klassifizierten Erstkarzinoms konnte eine Dysplasie bzw. ein CIS randbildend festgestellt werden, sodass postoperativ eine photodynamische Therapie als ADT zum Einsatz kam. In der Subgruppenanalyse kam es im Tumorkollektiv ÜT signifikant häufiger zur Applikation einer adjuvanten Therapie (TL 4% vs. ÜT 16%;  $p=0,006$ ).

### **3.4.2 Primäre Radiotherapie**

Insgesamt 4% ( $n=8$ ) erhielten eine primäre RT als Therapie des Erstkarzinoms. In 4 Fällen konnten keine Angaben zur Bestrahlungsintensität erhoben werden. Der Mittelwert der applizierten Gesamtdosis lag bei 64 Gy ( $SD=5,3$ ). Darunter befanden sich Patienten mit T1- bis T2- Glottiskarzinomen.

### **3.4.3 Primäre Radiochemotherapie**

Bei 3 (2%) von 186 Patienten wurde die Indikation einer primären RCT in kurativer Intention gestellt. Angaben zur Bestrahlungsintensität konnten bei einem Patientenfall erhoben werden. Dabei wurde eine Gesamtdosis von 70 Gy appliziert. Zu den zytostatischen Pharmaka, die im Rahmen einer konkomitanten Chemotherapie zum Einsatz kamen, zählten 5-Fluoruracil in Kombination mit Mitomycin und der monoklonale Antikörper Cetuximab.

### 3.5 Zweitkarzinom

In 15% (n=28) der Patientenfälle wurde ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Die häufigsten Lokalisationen des Zweitkarzinoms waren die Lunge (n=6) gefolgt vom Oropharynx (n=4). Circa ein Viertel aller Zweitkarzinome trat synchron auf, wohingegen die übrigen Zweitkarzinome metachron auftraten. In 4 Patientenfällen konnte die Differentialdiagnose einer Metastasierung nicht vollständig ausgeschlossen werden, erschien im klinischen Kontext jedoch sehr unwahrscheinlich (Abb. 6).

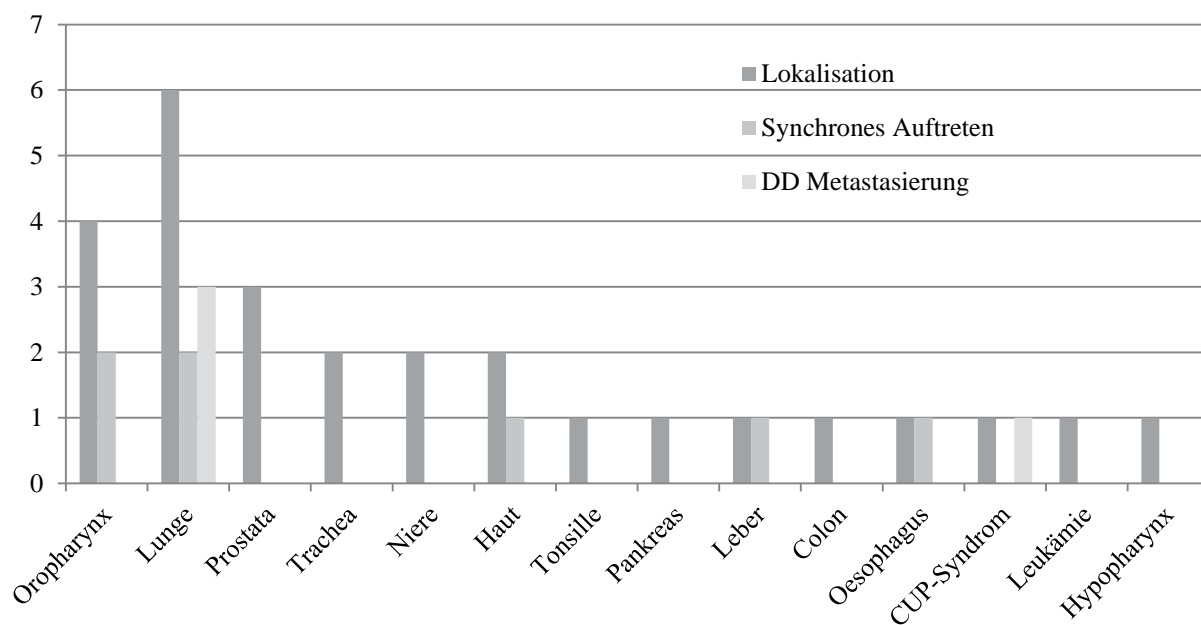


Abb. 6: Häufigkeiten der Lokalisationen von Zweitkarzinomen mit dem Anteil der davon synchron auftretenden Karzinome sowie möglicher Metastasierung (n=186)

## 3.6 Rezidivfreies Überleben

### 3.6.1 Rezidive

Bei insgesamt 40 Patienten (21,5%) kam es im Nachbeobachtungszeitraum zur Entwicklung eines Rezidivs in der Form eines Lokalrezidivs (n=37), von lokoregionären Lymphknotenmetastasen (n=16) oder eines Fernrezidivs (n=2), welche teilweise synchron auftraten. Bei 69% aller Rezidive war die vordere Kommissur zum Zeitpunkt der ED des Primärkarzinoms karzinös infiltriert. Der nach Kaplan-Meier geschätzte Mittelwert des rezidivfreien Überlebens (RFÜ) lag bei 107 Monaten (95%-KI: 97-117). Circa 80% blieben zwei Jahre nach ED rezidivfrei. Die Rezidivrate lag in beiden Tumorkollektiven in einem ähnlichen Bereich (21% TL; 23% ÜT, p=0,750). Unter Zuhilfenahme des exakten Tests nach Fisher konnte innerhalb der Vierfeldertafel (Tab. 6) kein signifikanter Unterschied berechnet werden (p=0,149).

<b>Rezidive</b>	<b>TL (n=143)</b>		<b>ÜT (n=43)</b>	
	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Lokalrezidiv</b>	29	(20,3)	8	(18,6)
<b>Lymphknoten-Rezidiv</b>	1	(0,7)	2	(4,7)
<b>Gesamtsumme</b>	30	(21,0)	10	(23,3)

(Jacobi et al. 2019)

Tab. 6: Vergleich der Rezidivarten im Tumorkollektiv TL und ÜT (n=40)

Der Vergleich des TNM-Stadiums der Rezidive erzielte in der Subgruppenanalyse (TL, ÜT) nach dem exakten Test nach Fisher keine signifikanten Ergebnisse (T: p=0,546; N: p=0,736; M: p=1,000). Tabelle 7 stellt den Zusammenhang zwischen T- und N- Stadium in der TL-Kohorte dar (p=0,243).

<b>TL- Lokalrezidive</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2b</b>	<b>N2c</b>	<b>Gesamtsumme</b>	
<b>n=23</b>					<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>T1a</b>	4	0	0	0	5	(17)
<b>T1b</b>	4	0	0	0	4	(14)
<b>T2</b>	3	0	0	1	5	(17)
<b>T3</b>	3	1	1	0	5	(17)
<b>T4</b>	3	0	3	0	7	(24)

Tab. 7: Zusammenhang zwischen T- und N- Stadium der Lokalrezidive im TL- Tumorkollektiv (n=29) (Jacobi et al. 2019)

### 3.6.2 TNM- Stadium

Des Weiteren wurde der Einfluss des TNM-Stadiums auf die Rezidivrate überprüft. Die in Abbildung 8 dargestellten Überlebensdiagramme zeigen einen nicht signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen der T1a- und T1b- Subgruppe im jeweiligen Kollektiv ( $p=0,251$ ;  $p=0,298$ ). Die rezidivfreien 5-JÜR liegen in beiden Diagrammen in einem ähnlichen Bereich (Abb. 8). Zwischen den Subgruppen T1- und T2- Stadium konnte im TL- und ÜT- Kollektiv kein signifikanter Unterschied getestet werden.

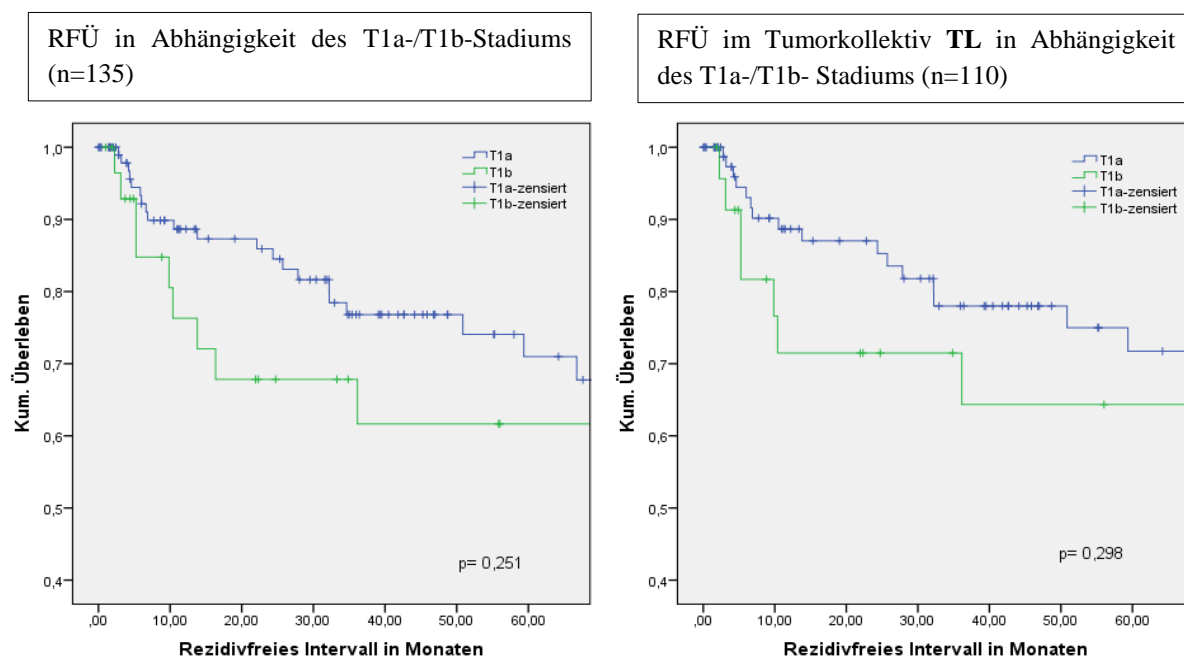


Abb. 8: RFÜ in Abhängigkeit des T1a- oder T1b- Stadiums im Gesamtkollektiv und im TL- Kollektiv

Ein positiver N-Status war nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in beiden Subgruppen (TL, ÜT) assoziiert ( $p=0,764$ ). Mit Ausnahme von einem Patientenfall waren alle N+-Patientenfälle zensiert. Bei ED lagen im Gesamttumorkollektiv keine Metastasen vor.

### 3.6.3 Einstellbarkeit

Die Einstellbarkeit wurde vom Operateur im Rahmen der Mikrolaryngoskopie oder definitiven Operation anhand der Kategorien -gut, moderat, schlecht, nicht möglich- subjektiv bestimmt. Die Kategorie– nicht möglich- war zugleich Ausschlusskriterium für eine TL. Die Analyse der Variable in den Kollektiven TL und ÜT ergab unter Zuhilfenahme des exakten Tests nach Fisher einen signifikanten Unterschied ( $p<0,001$ ). Nennenswerte Unterschiede gab es vor allem in der Kategorie- gut- (TL 68% vs. ÜT 46%) und- nicht möglich- (TL 0% vs. ÜT 29%).

Für Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode wurde die Einstellbarkeit für eine bessere Darstellung des RFÜ in 2 Kategorien als gut (Kategorie gut und moderat) oder schlecht



(Kategorie schlecht und nicht möglich) zusammengefasst. Im Tumorkollektiv TL war die Einstellbarkeit in über 75% der Fälle gut, im Tumorkollektiv ÜT belief sich die prozentuale Häufigkeit auf unter 50%. Im T1- und T2- Tumorkollektiv mit Befall der vorderen Kommissur lassen die Überlebenskurven auf eine schlechtere Prognose hinsichtlich eines RFÜ schließen, wenn die Einstellbarkeit als schlecht befundet wurde (rezidivfreie 5-JÜR: gut 72% vs. schlecht 58%;  $p=0,201$ ) (Abb. 9.1). Verglichen mit dem TL- Kollektiv sind keine wesentlichen Unterschiede erkennbar (5-JÜR: gut 73% vs. schlecht 55%,  $p=0,225$ ) (Abb. 9.2). Der Logrank konnte die unterschiedlichen Überlebenskurven im jeweiligen Kollektiv nicht bekräftigen. Im Tumorkollektiv ÜT (VK+) lag die rezidivfreie 5-JÜR bei 61% (schlecht) versus 62% (gut) ohne statistischen Unterschied ( $p=0,485$ ).

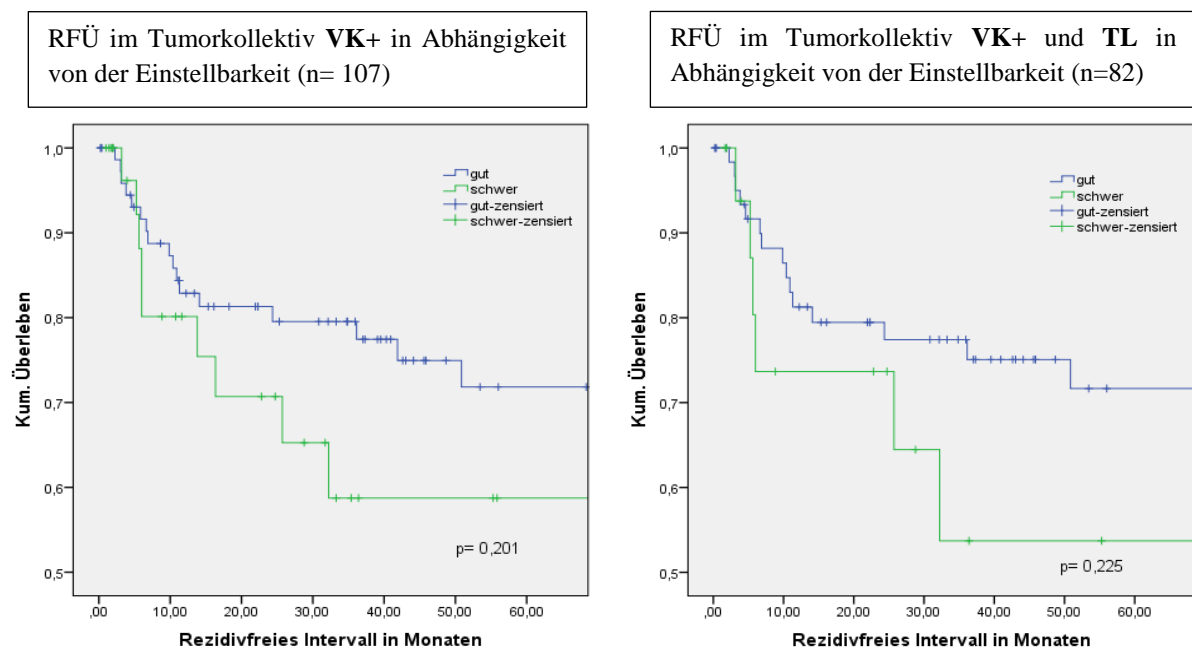


Abb. 9.1/ 2: RFÜ in Abhängigkeit der Einstellbarkeit im Tumorkollektiv mit Befall der vorderen Kommissur sowie im TL- Tumorkollektiv mit Befall der vorderen Kommissur

### 3.6.4 Therapie

70% der zwischen T1- und T4- klassifizierten Lokalrezidive konnten durch larynxerhaltende Methoden therapiert werden, welche sich wie folgt zusammensetzten:

- TL (28%)
- Frontolaterale Larynxteilresektion (13%)
- Chordektomie via Thyreofissur (5%)
- Exzisionsbiopsie (5%)
- Primäre R(C)T (13%)

Eine LE wurde bei 30 % der Rezidive durchgeführt.

Rezidive in Form von Lymphknotenmetastasen wurden durch eine primäre Neck Dissection (5%) reseziert. Darüber hinaus kam es bei 7% der Patienten zu einer simultanen Neck Dissection bei der Resektion des Rezidivs.

In Tabelle 8 sind die Rezidive nach primärer Therapiemodalität des Primärkarzinoms aufgeschlüsselt dargestellt. Besonderes Interesse galt dem Vergleich der Rezidivhäufigkeiten in den einzelnen Therapiegruppen TL, OP (alle chirurgische Therapiemodalitäten außer TL), und primäre R(C)T. Mit 27% war die Rezidivrate in der Kohorte R(C)T am höchsten bei vergleichbaren Raten im TL- bzw. OP- Kollektiv. Wie zu erwarten, liegt eine höhere Rezidivanfälligkeit bei Vorliegen einer Infiltration der vorderen Kommissur des Primärkarzinoms vor. Dieser Trend wird vor allem im Kollektiv R(C)T deutlich. Innerhalb der Therapiegruppen (TL, OP, RCT) konnte hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit kein signifikanter Zusammenhang getestet werden ( $p=0,430$ ).

Rezidive Status VK des Primärkarzinoms	Primärtherapie					
	TL (n=143)		OP (n=32)		R(C)T (n=11)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>VK+</b>	21	(14,7)	4	(12,5)	3	(27,3)
<b>VK-</b>	8	(5,6)	2	(6,3)	0	
<b>Gesamtsumme</b>	29	(20,8)	6	(18,8)	3	(27,3)

Tab. 8: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Primärtherapie und VK+/- (n=40)

Vergleicht man die Rezidivüberlebensverteilung der Patienten im Tumorkollektiv TL mit den Patienten im Tumorkollektiv ÜT, so konnte nach dem Logrank kein signifikanter Unterschied getestet werden ( $p=0,682$ ). Nach der Kaplan-Meier-Schätzung (Abb. 10.1) konnte ein rezidivfreie 5-JÜR bei 75% im TL- Kollektiv beobachtet und bei 70% im ÜT-Kollektiv erzielt werden. Der nach Kaplan-Meier geschätzte Mittelwert des rezidivfreien Intervalls im ÜT-Kollektiv beträgt mit 57 Monaten fast die Hälfte des Mittelwerts im TL- Kollektiv mit 109 Monaten. Im Tumorkollektiv mit Infiltration der vorderen Kommissur konnte ein ähnlicher Kurvenverlauf analysiert werden ( $p= 0,933$ ) (Abb.10.2). Eine rezidivfreie 5-JÜR erreichen allerdings nur 70% (TL) bzw. 65 % (ÜT).

Aufgrund des höheren Anteils von T2- Tumoren im ÜT-Kollektiv erfolgte die Subgruppenanalyse auch nur mit T1- Tumoren, um inkorrekte Rückschlüsse und statistische Verzerrungen zu vermeiden. Die Überlebenskurven verhielten sich ähnlich ( $p=0,343$ ).

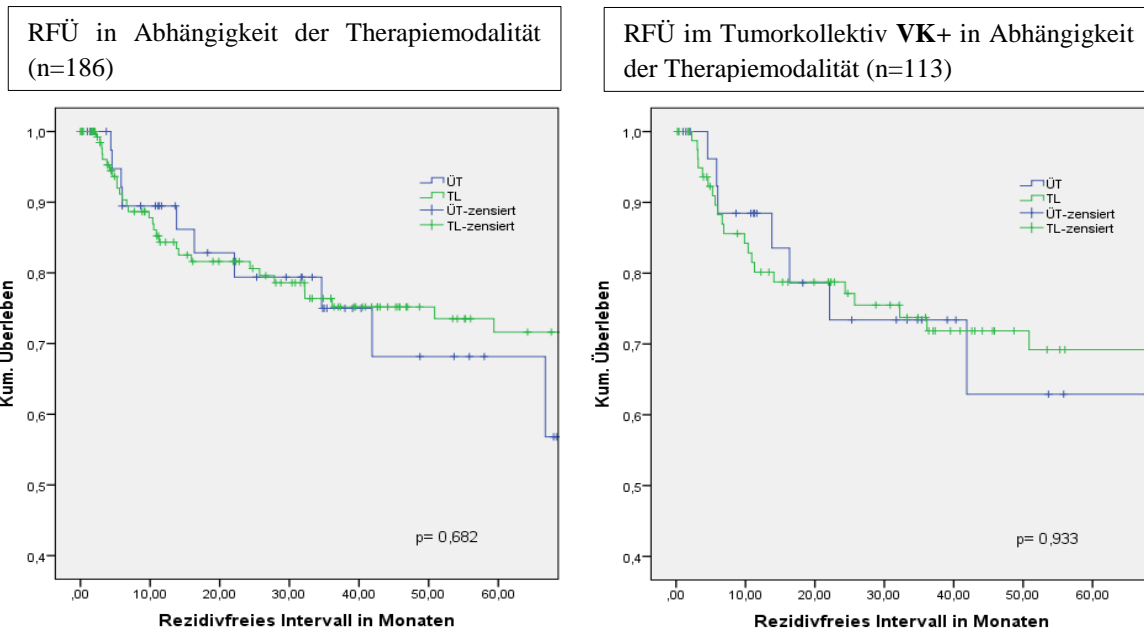


Abb. 10.1/ 2: RFÜ in Abhängigkeit von der Therapiemodalität im Gesamttumorkollektiv (Jacobi et al. 2019) und im Tumorkollektiv VK+

Glottiskarzinome mit Infiltration der vorderen Kommissur zeigen eine Tendenz zur schlechteren Rezidivprognose im Gesamttumorkollektiv (rezidivfreie 5-JÜR: VK+ 70% vs. VK- 80%,  $p=0,191$ ) (Abb. 11.1). Ein ähnlicher Trend lässt sich auch im Tumorkollektiv TL ( $p=0,215$ ) (Abb. 11.2) beobachten sowie im ÜT- Kollektiv ( $p= 0,395$ ), wengleich auch kein statistischer Unterschied errechnet werden konnte.

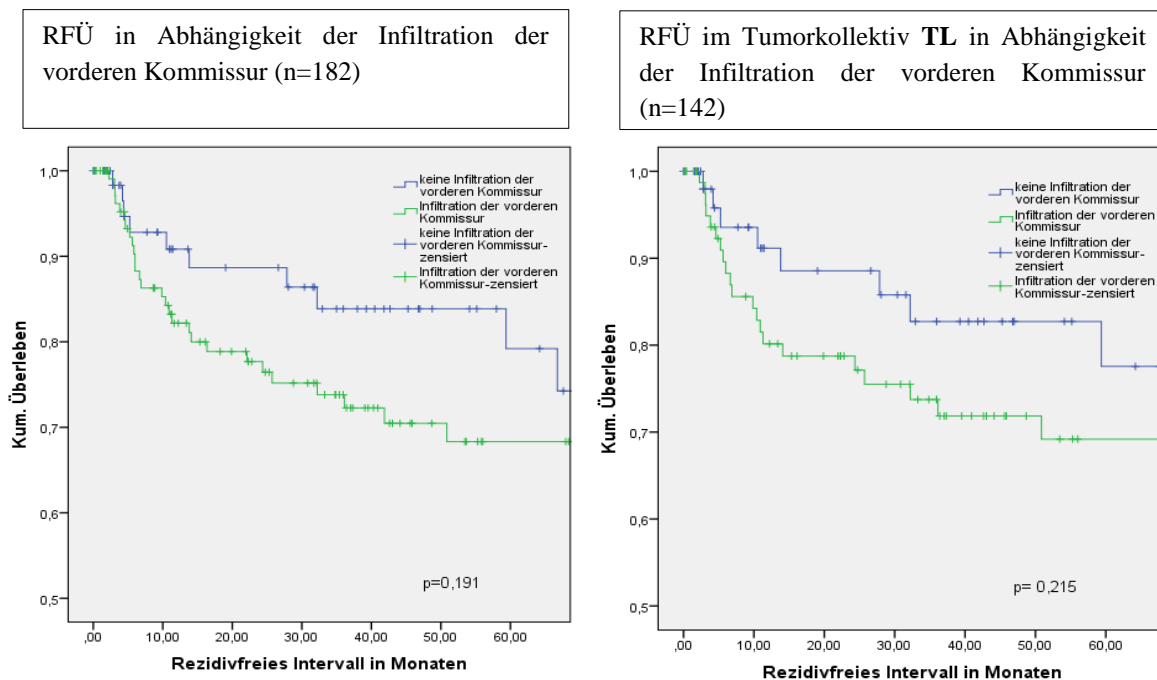


Abb. 11.1/ 2: RFÜ in Abhängigkeit der Infiltration der vorderen Kommissur im Gesamttumorkollektiv und im Tumorkollektiv nach TL (Jacobi et al. 2019)

### 3.6.5 R-Status

Zur Beurteilung der Beeinflussung des R-Status auf die Rezidivprognose wurden die Resektionsgrenzen in dieser Arbeit präzise untersucht. Dabei wurde der R-Status aus dem histopathologischen Befund in R-Status des Hauptresektats (HR), des intraoperativen Nachresektats (INR) sowie in eine Gesamtbeurteilung eingeteilt. Auch ein Gesamt- R-Status, der schlussendlich durch den Operateur subjektiv bestimmt wurde, wurde erhoben. Die Evaluierung brachte im TL-Kollektiv (n=133) folgendes Ergebnis (Tab. 9):

Gesamtbeurteilung des R- Status durch die Histopathologie	R- Status HR	R- Status INR				Gesamtsumme
		R0	R1	Dysplasie/ Cis in der Resektionsgrenze	Kein INR	
<b>R0</b>	R0	17		0	1	18
	Close margins	4		0	3	7
	Artefakte	2		0	1	3
	Dysplasie/ Cis in der Resektionsgrenze	5		2	2	9
	Rx	1		0	0	1
	Gesamtsumme	29	0	2	7	38
<b>R1</b>	Close margins	0	0	0	1	1
	R1	4	5	1	12	22
	Gesamtsumme	4	5	1	13	23
<b>Rx</b>	R0	1	0	0	0	1
	Close margins	1	1	1	0	3
	R1	39	6	1	1	47
	Artefakte	3	1	0	2	6
	Dysplasie/ Cis in der Resektionsgrenze	5	1	2	0	8
	Rx	4	0	2	1	7
	Gesamtsumme	53	9	6	4	72

Tab. 9: Zusammenführung des R-Status aus verschiedenen Einzelbeurteilungen von Resektaten durch die Histopathologie (n=133)

Der erhöhte Anteil der Einstufung des Resektionsstatus in Rx bedeutet nicht sichere Beurteilungen seitens der Histopathologie und wurde vor allem im TL- Kollektiv gewählt (TL 52% vs. ÜT 29%; p=0,069). Der Operateur, der schlussendlich über den Status der Resektionsgrenzen entscheidet, stuft die Rx- klassifizierten Beurteilungen der Histopathologie in über 85% der Fälle als R0-Resektion ein (Tab. 10).

		Gesamtbeurteilung des R- Status durch den Operateur		Gesamtsumme
		R0	R1	
Gesamtbeurteilung des R- Status durch die Histopathologie	R0	37	0	37
	R1	3	19	22
	Rx	48	7	55
Gesamtsumme		88	26	114

Tab. 10: Zusammenhang der Beurteilung des Resektionsstatus durch Operateur und Histopathologie (n=114)

Betrachtet man die Überlebenskurven, fällt auf, dass ein R1- klassifiziertes T1- und T2- Glottiskarzinom nicht mit einer höheren Rezidivrate einhergeht ( $p=0,409$ ) (Abb.12.1). Die Bewertung durch die Histopathologie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivprognose ( $p=0,666$ ) (Abb. 12.2).

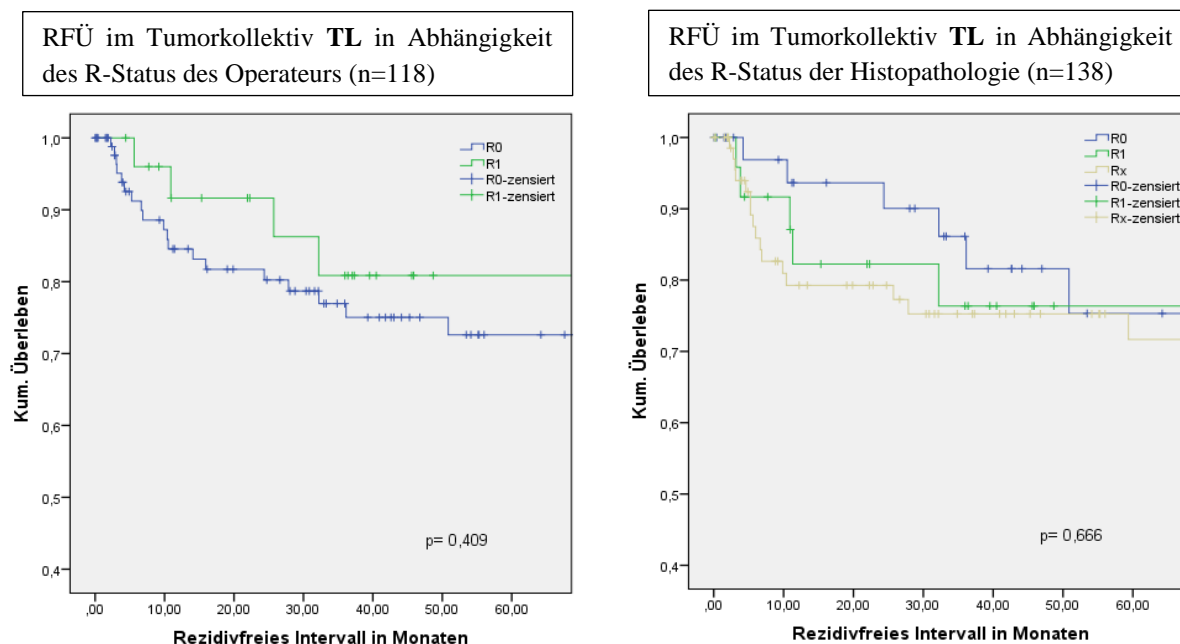


Abb. 12.1/ 2: RFÜ im Tumorkollektiv TL in Abhängigkeit des R-Status des Operateurs und der Histopathologie

### 3.7 Zweitrezidiv

Bei 10 Patienten (5,4%) wurde das Auftreten eines Zweitrezidivs nach Therapie des ersten Rezidivs bekannt, welches sich vor allem im Bereich der Glottis und in einem Fall an der Haut zum Tracheostoma befand. Die Rezidive waren in über 50% (n=5) dem T4- Stadium zugeordnet. Der nach Kaplan-Meier geschätzte Mittelwert des Intervalls bis Eintreten eines Zweitrezidivs lag bei 135 Monaten. Bei 60% der Patienten mit einem Zweitrezidiv wurde eine Infiltration der vorderen Kommissur im Vor-Rezidiv erfasst. Die Therapiekonzepte des Zweitrezidivs gestalteten sich folgendermaßen (Tab. 11):

<b>Chirurgische Therapie</b>	<b>Patienten (n)</b>	<b>Bilaterale Neck Dissection</b>	<b>ADT</b>
<b>TL</b>	1	0	1
<b>FLT</b>	1	0	0
<b>LE</b>	5	5	2
<b>Suprakrikoidale Larynxteilresektion</b>	1	1	1
<b>Keine Chirurgie/ palliative Betreuung</b>	1	0	0
<b>Palliatives Tumordebulking</b>	1	0	0
<b>Gesamtsumme</b>	10	6	4

Tab. 11: Angewandte Therapieformen bei Auftreten des Zweitrezidivs (n=10)

### 3.8 Drittrezidiv

Bei einem Patienten kam es zur Entwicklung von insgesamt 3 Rezidiven. Er wird als ein gesonderter Patientenfall behandelt, von daher wird der Krankheitsverlauf näher ausgeführt. Ein ursprüngliches T1a- Karzinom mit Befall der vorderen Kommissur wurde 2011 laserchirurgisch ohne Angaben zum R-Status reseziert. Nach histologischer Sicherung eines erneuten Karzinoms der vorderen Kommissur wenige Monate später wurde via Thyreofissur chordektomiert. Postoperativ lag eine R0- Resektion vor. Ein Jahr später wurde ein Zweitrezidiv mit erneutem Befall der vorderen Kommissur festgestellt. Dabei fiel die Entscheidung bei der Wahl einer Therapiemodalität auf die FLT. Nach Auftreten eines dritten Rezidivs in der Erscheinung eines transglottischen T4- Karzinoms im Jahre 2014 entschied sich der Patient gegen einen operativen Eingriff am Larynx. Der weitere Krankheitsverlauf sowie Informationen zum Lebensereignis konnten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr erhoben werden.

### 3.9 Überlebensanalyse

Der Mittelwert des Nachbeobachtungszeitraums lag bei 47 Monaten ( $SD=36,0$ ). Einige Patienten sind in unserem Kollektiv aufgrund eines tumorunabhängigen Todes verstorben, welches in Bezug auf krankheitsspezifische Überlebensanalysen ein konkurrierendes Ereignis zum Ereignis „tumorabhängiger Tod“ darstellt (Tab. 12). Von daher wurde neben dem krankheitsspezifischen Überleben eine kumulative Inzidenzrate in Form einer Sterberate geschätzt.

Ereignis	n	%
<b>Lebend</b>	124	67
<b>Tumorabhängiger Tod</b>	7	4
<b>Tumorunabhängiger Tod</b>	43	23
<b>Todesursache nicht zu ermitteln</b>	1	1
<b>Lost-in-follow-up</b>	11	6
<b>Gesamtsumme</b>	186	100

Tab. 12: Häufigkeiten der Ereignisse (n= 186)

Wurde ein Ereignis mit dem Status Lost-in-follow-up versehen, erfüllt der Patientenfall eines der folgenden Kriterien:

- Therapieverlauf ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr ersichtlich
- Nachbeobachtungszeitraum endet am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus, kein weiterer Krankheitsverlauf dokumentiert
- Adjuvante oder primäre R(C)T nicht in domo durchgeführt, keine weitere Vorstellung erfolgt

#### 3.9.1 Gesamtüberleben

Zur Erfassung möglicher Unterschiede im Therapieerfolg wurde das Gesamtüberleben sowohl in der gesamten Stichprobe als auch im Kollektiv mit Infiltration der vorderen Kommissur verglichen. Wenn auch kein signifikantes Ergebnis im Gesamtzeitraum von circa 120 Monaten berechnet werden konnte, lässt sich in beiden Kollektiven hinsichtlich der 5-JÜR eine Tendenz zur besseren Prognose bei Patienten feststellen, die eine TL als primäre Therapiemodalität erhielten. So liegt die 5-JÜR in beiden Kollektiven in der Subgruppe TL bei ungefähr 73%, in der Subgruppe ÜT bei 65% und weniger (Abb. 14).

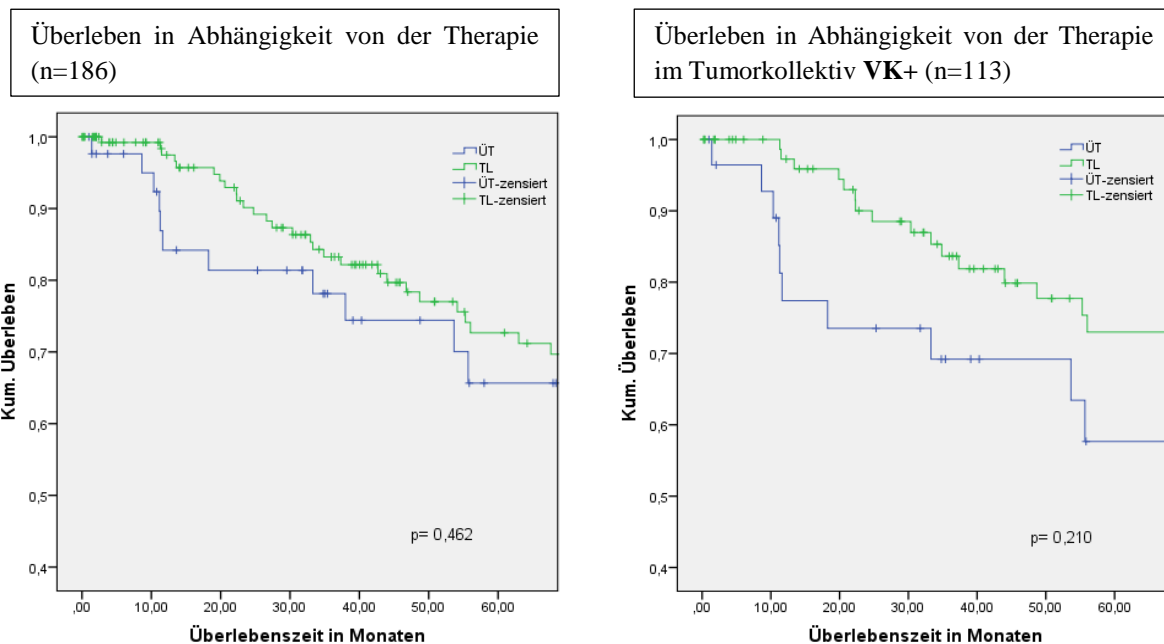


Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit der Therapiemodalität im Gesamttumorkollektiv und im Tumorkollektiv VK+

Bei Patienten mit einem klinischen bzw. pathologischen N0-Status (Erstkarzinom) konnte ein signifikant besseres Überleben erreicht werden als bei Patienten in N+-Situationen (5-JÜR: N0 70%, N+ 30%;  $p < 0,001$ ) (Abb. 15.1). Hinsichtlich des Vergleichs der T-Stadien lässt sich eine Tendenz zur besseren Prognose T1- klassifizierter Glottiskarzinome feststellen ohne signifikanter Beeinflussung ( $p = 0,406$ ) (Abb. 15.2).

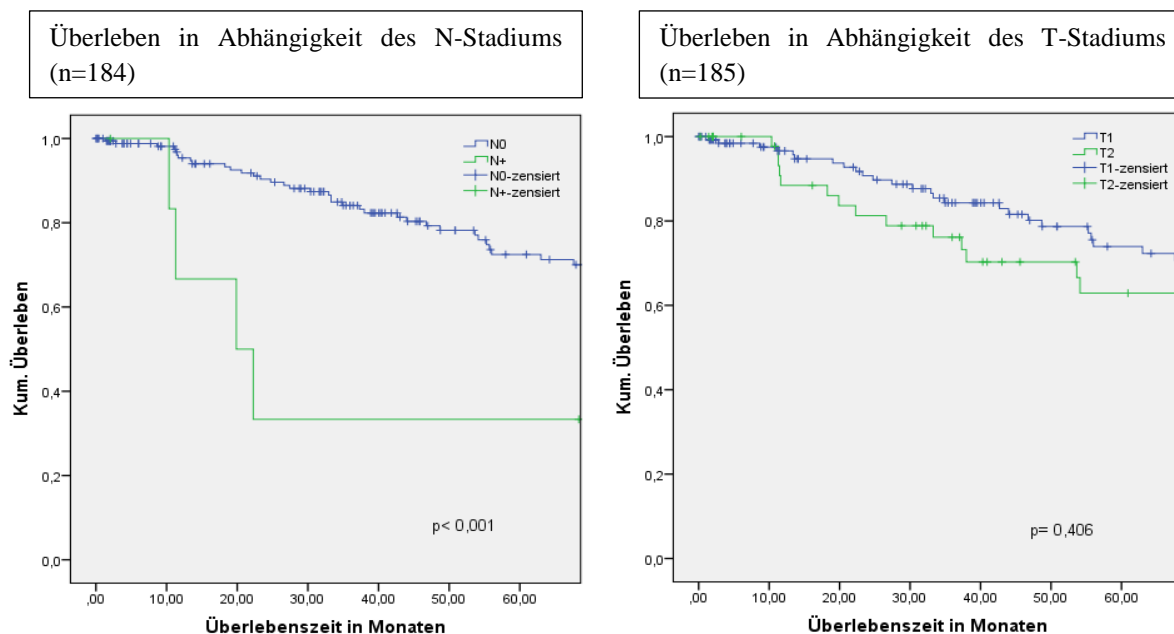


Abb. 15.1/ 2: Überleben im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von N- und T-Stadium



### 3.9.2 Krankheitsspezifisches Überleben

Die krankheitsspezifische 5-JÜR war in beiden Tumorkollektiven vergleichbar (TL 97%, ÜT 94%;  $p=0,603$ ). Eine Infiltration der vorderen Kommissur beeinflusste das krankheitsspezifische Überleben im Gesamttumorkollektiv (5-JÜR: VK+ 95% vs. VK- 93%;  $p=0,653$ ), TL- (5-JÜR: VK+ 95% vs. VK- 92%;  $p=0,479$ ) und ÜT- Kollektiv (5-JÜR: VK+ 96% vs. VK- 100%;  $p=0,549$ ) nicht signifikant. Die nach der kumulativen Inzidenzrate geschätzte tumorspezifische 5- Jahres-Sterberate lag bei 10% (Abb. 16.1). 20% sind aufgrund anderer Todesursachen verstorben (Abb.16.2).

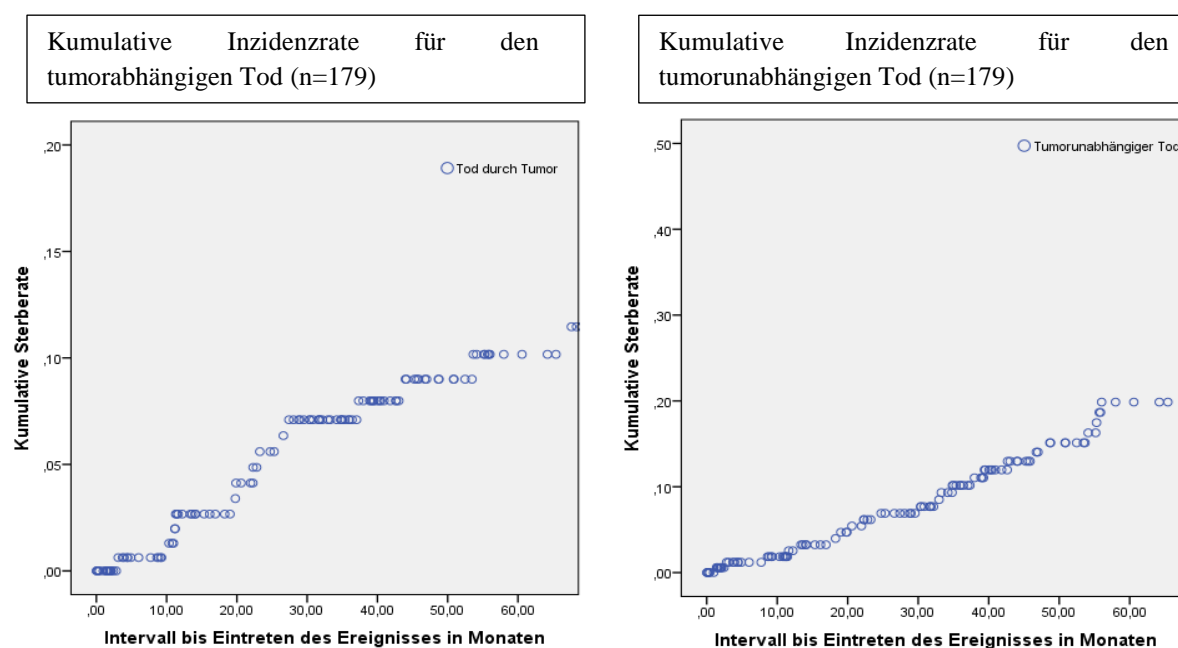


Abb. 16.1/ 2: Tumorabhängige Sterberate der gesamten Stichprobe durch das Ereignis Tod durch Tumor und durch das Ereignis tumorunabhängiger Tod

Die Dauer der Überlebenszeit bis zum Ereignis „Tumorabhängiger Tod“ ist dabei mit 21 Monaten ( $SD = 11,8$ ) am geringsten (Abb. 17). Bei nicht gegebener Normalverteilung konnte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests für K unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen getestet werden ( $p=0,200$ ).

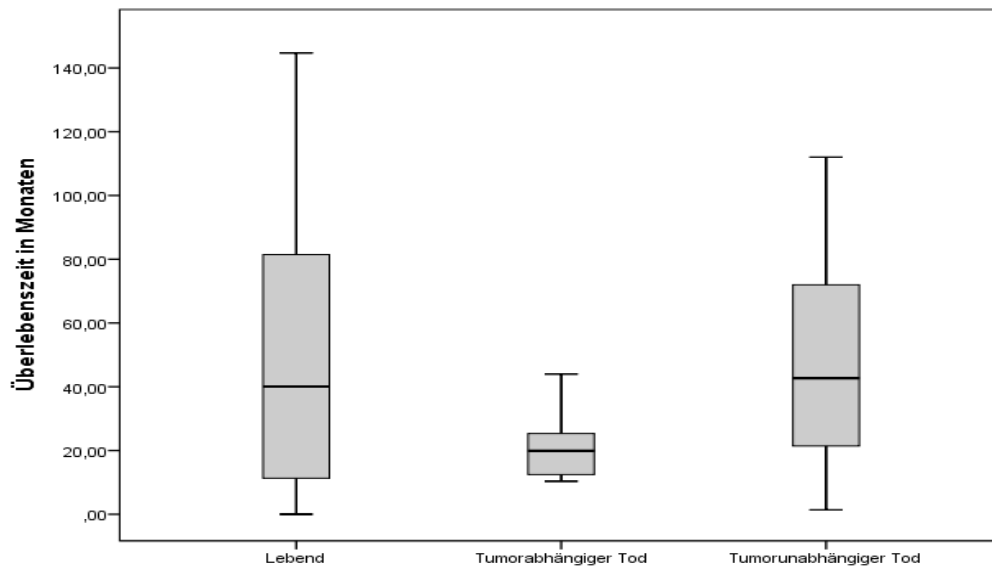


Abb. 17: Vergleich der Überlebenszeiten in Monaten nach Ereignis

### 3.10 Organerhalt

Ein Therapiekonzept im Sinne des OE war in 90 % der Fälle möglich. Bei 19 Patienten (10%) wurde im Laufe der Gesamttherapie die Indikation zur LE gestellt. Circa 80% aller Karzinome, die mit einer LE therapiert wurden, waren als fortgeschrittenes T-Stadium (T3-, T4- Stadium) kategorisiert.

Vergleicht man die Kollektive TL bzw. ÜT, beläuft sich der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen kein OE möglich war, auf 10% bzw. 12%. Nach der Kaplan- Meier- Methode konnte kein signifikanter Unterschied im Sinne des OE getestet werden ( $p=0,653$ ) (Abb. 18.1). Nach 5 Jahren war in 88% der Fälle im TL- Kollektiv und in 83% im ÜT- Kollektiv ein OE möglich (Abb. 18.1). Ein Trend zur besseren Prognose konnte sowohl im Gesamttumorkollektiv (VK+ 86% vs. VK- 91%;  $p=0,276$ ) (Abb. 18.2) als auch im Tumorkollektiv TL (VK+ 86% vs. VK- 92%;  $p=0,261$ ) bei der Patientengruppe bestimmt werden, bei der keine karzinöse Infiltration der vorderen Kommissur (VK-) vorlag. Im Tumorkollektiv ÜT konnte keine Beeinflussung durch eine infiltrierte vordere Kommissur festgestellt werden (VK+ 88 vs. VK- 89%;  $p=0,908$ ).

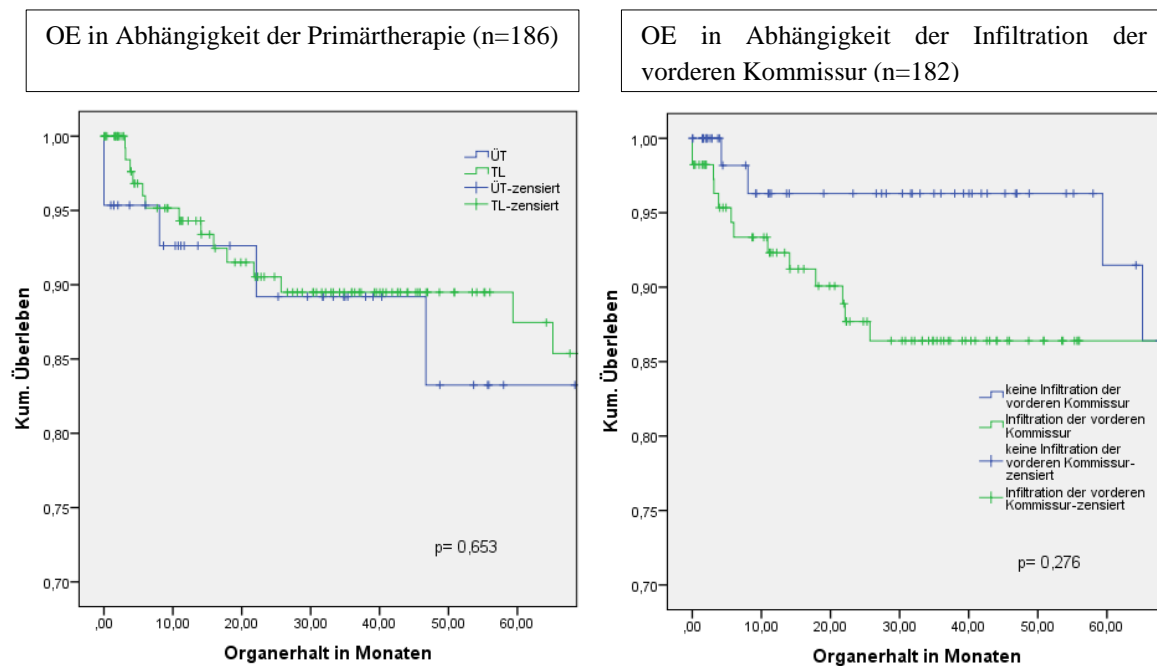


Abb. 18.1/ 2: OE im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Therapiemodalität und von der Infiltration der vorderen Commissur

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern die Therapiemodalitäten TL versus ÜT das onkologische Outcome früher Glottiskarzinome beeinflussen. Dies geschieht unter dem Aspekt, dass trotz einer breiten vor allem retrospektiven Studienlage und bereits langjähriger Etablierung von Therapiemodalitäten kein abschließender Konsens über einen Therapiestandard herrscht - insbesondere, wenn eine Infiltration der vorderen Kommissur vorliegt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Rezidivhäufigkeit, Überleben und OE in Zusammenhang mit der Einstellbarkeit des Larynx, mit einer Infiltration der vorderen Kommissur und dem R- Status gelegt.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Glottiskarzinome manifestierten sich in unserer Studie häufiger bei den Männern als bei den Frauen in einem Verhältnis von 8:1. Bei einem mittleren Alter von 65 Jahren im Gesamtkollektiv unterschied sich das durchschnittliche Alter der Frauen mit 62 nicht signifikant von dem der Männer mit 66 Jahren. Analog zu unseren Ergebnissen liegt die unterschiedliche Geschlechterverteilung und der Altersdurchschnitt auch in der Literatur (Pedregal-Mallo et al. 2018; Rodel et al. 2009) in einem ähnlichen Bereich.

In der Lokalisationsverteilung der Glottiskarzinome zeigt sich besonders häufig eine Karzinomausbreitung in die vordere Kommissur (62%). In einer vergleichbaren Studie mit 201 Patienten liegt die Infiltrationsrate mit 38% in einem niedrigeren Bereich (Hoffmann et al. 2016b). Sachse et al. (2009), welcher Therapieergebnisse nach TL oder offener Chirurgie evaluierte, berechnete eine Infiltrationsrate der vorderen Kommissur von 41% im Gesamtkollektiv (n=119). Vor dem Hintergrund, dass die oft mosaikartig gewonnenen Biopsate der vorderen Kommissur schwer zu rekonstruieren und auf unterschiedliche Art in der Methodik erfasst werden (Biopsie oder Mikrolaryngoskopie), ist der prozentuale Unterschied der Infiltration der vorderen Kommissur plausibel. Eine weitere Ursache kann in fehlenden Informationen zum Grad der Infiltrationstiefe des Karzinoms in der vorderen Kommissur liegen. Rucci et al. (1996) stellte demnach die Forderung nach einer Klassifikation, in der der vorderen Kommissur entscheidende Beachtung zur Erstellung eines geeigneten Therapiekonzeptes zukommt. Mit dem Grad der Infiltrationstiefe des Karzinoms in der vorderen Kommissur erkannte er eine zunehmend ungünstigere Rezidivrate und deutliche prognostische Unterschiede im Vergleich zu Karzinomen, die nur auf die Glottis beschränkt sind. Eine Infiltration der vorderen Kommissur wird assoziiert mit einem

schlechteren klinischen Verlauf in Bezug auf Rezidivanfälligkeit (Balica et al. 2016; Sachse et al. 2009; Chone et al. 2007). Das Broyles Ligament der vorderen Kommissur ist eine bindegewebige Struktur, welche aufgrund von fehlendem Periost oder Perichondrium durch seine Insertion am Schildknorpel zu einer schnellen Invasion von Tumorzellen in Knorpel, sub- und supraglottischen Raum führen kann (Rucci et al. 1996; Rucci et al. 2004). So besteht die Gefahr eines Understaging. Ein T1- klassifiziertes Glottiskarzinom kann durch nur wenige Millimeter Wachstum den Schildknorpel penetrieren und somit zu einem fortgeschrittenen T4- Karzinom alternieren (Krespi und Meltzer 1989).

In unserer Studie, die eine der größten TL-Tumorkollektive T1- T2- klassifizierter Glottiskarzinome mit infiltrierter vorderer Kommissur darstellt, konnte kein statistischer Unterschied bezüglich des RFÜ oder des OE berechnet werden, mit und ohne Infiltration der vorderen Kommissur (Jacobi et al. 2019). Ein Trend zur besseren Prognose von Karzinomen ohne Infiltration der vorderen Kommissur zeigte sich im Gesamttumorkollektiv (rezidivfreie 5-JÜR: VK+ 70% vs. VK- 80%,  $p=0,191$ ; OE: VK+ 86% vs. VK- 91%;  $p=0,276$ ) und im TL-Tumorkollektiv (rezidivfreie 5-JÜR: VK+ 70% vs. VK- 77%,  $p=0,215$ ; OE: VK+ 86% vs. VK- 92%;  $p=0,261$ ). Interessant dabei war auch, dass die Therapiegruppen TL und ÜT keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorkollektiv VK+ hatten ( $p=0,933$ ). Analog zu unseren Ergebnissen konnte auch Chone et al. (2007) einen Trend zur schlechteren Prognose in der Rezidivrate und im OE von VK+- Karzinomen feststellen ohne signifikantem Hintergrund. Die Rezidivraten liegen in der Literatur zwischen 17% und 22% (Huang et al. 2002; Mendelsohn et al. 2015; Wolber et al. 2017) und sind damit mit der Rezidivrate von 20% (Lokalrezidive) in unserer Studie vergleichbar (Jacobi et al. 2019).

Rodel et al. (2009) registrierte in einer Studie mit einem TL- Kollektiv ( $n=444$ ) im Zeitraum von 1986 bis 2004 eine rezidivfreie 5-JÜR von 73% (VK+) versus 89% (VK-) bei T1a-Karzinomen und 68% (VK+) versus 86% (VK-) bei T1b- Karzinomen. Bei T2-Glottiskarzinomen konnte kein Unterschied getestet werden (76%). Einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben konnte Hakeem et al. (2013) in einem TL- Kollektiv nachweisen mit einer Rezidivrate von 30% (VK+) zu 18% (VK-). Carta et al. (2018) sah eine signifikant erhöhte Rezidivrate nur bei Glottiskarzinomen mit extensiv infiltrierter vorderer Kommissur.

Eine präzise Diagnostik via Mikrolaryngoskopie und bildgebenden Verfahren sowie eine entsprechende Therapiemethode ist von daher von entscheidender Bedeutung für gute funktionelle und onkologische Ergebnisse im Sinne einer Restitutio ad Integrum.

Die TL ist eine effektive und wirtschaftliche Operationsmethode zur Resektion eines Glottiskarzinoms. Im Vergleich zur offenen Chirurgie am Larynx ist eine exakte Exzision des karzinös infiltrierten Gewebes möglich unter weitestgehender Schonung der umgebenden Strukturen (Jacobi et al. 2019). Ferner profitiert der Patient durch weniger Traumatisierung des Larynx von einem besseren funktionellen Ergebnis und einer schnelleren Rehabilitation (Motta et al. 2009). Im Falle eines Rezidivs nach primärer TL bleiben alle anderen Therapieoptionen bestehen (Hoffmann et al. 2016b; Jäckel et al. 2007). Im Vergleich dazu führen die RT und offene Chirurgie des Primärkarzinoms zu Limitationen in der Therapie eines Tumorrezidivs, sodass ein langfristiger OE ferner rückt (Yoo et al. 2013; Jacobi et al. 2019).

Dennoch wird die TL gerade bei Infiltration der vorderen Kommissur kontrovers diskutiert. Viele Autoren sehen in der Beteiligung der vorderen Kommissur eine Kontraindikation für den Einsatz des Lasers (Eckel 1993), während andere den Einsatz befürworten (Pearson und Salassa 2009; Hoffmann et al. 2016a). Die oft schwierige Exponierbarkeit der vorderen Kommissur kann den Operateur vor Herausforderungen stellen. Blanch et al. (2010) konstatierte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Expertise des Operateurs und der Rezidivanfälligkeit eines durch TL resezierten Glottiskarzinoms mit Befall der vorderen Kommissur. Auch wenn unsere Berechnungen keine signifikanten Rückschlüsse zuließen, lässt sich im TL- Kollektiv mit Infiltration der vorderen Kommissur ein Trend zur schlechteren Rezidivprognose ableiten, wenn die Einstellbarkeit des Patienten vom Operateur als schlecht bewertet wurde (rezidivfreie 5-JÜR: gut 72% vs. erschwert 58%;  $p=0,201$ ).

So existieren zahlreiche Studien, die die Ergebnisse der TL eines bestimmten Kollektivs beschreiben und mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien vergleichen. In diesem Kontext sei auch die Studie von Sachse et al. (2009) ( $n=119$ ) erwähnt, welcher ein TL-Tumorkollektiv mit einem OP-Tumorkollektiv hinsichtlich der Ergebnisse von Rezidivrate (TL 16% vs. OP 12%) und lokaler Kontrollrate (TL 70% vs. OP 86%) nach 5 Jahren verglich. Zwischen der lokalen Kontrollrate und der Operationsmodalität war keine signifikante Korrelation evident. Ein metaanalytischer Vergleich retrospektiver Studien mit über 7600 Patienten (Higgins et al. 2009) konnte keinen signifikanten Unterschied in lokaler Kontrollrate und OE feststellen zwischen einem Patientenkollektiv mit primärer RT und einem Patientenkollektiv mit primärer TL eines frühen Glottiskarzinoms. Zouhair et al. (2004) rät im Falle einer Infiltration der vorderen Kommissur aufgrund erniedrigter Kontrollraten zu chirurgischen Eingriffen oder zu einer erhöhten Bestrahlungsdosis bei primärer RT.

In unserer Studie konnten der Literatur entsprechend vergleichbare onkologische Ergebnisse nach TL und ÜT sowohl im Gesamttumorkollektiv als auch im Tumorkollektiv VK+ evaluiert werden, insofern sich die Rezidivrate auf 21% im Tumorkollektiv TL belief, im Tumorkollektiv ÜT auf 23% ( $p=0,140$ ) (Tabelle 13, Anhang). Die Therapiemodalität verübte keinen signifikanten Einfluss auf RFÜ (TL 75% vs. ÜT 70%,  $p=0,682$ ) (Jacobi et al. 2019), OE (TL 90% vs. ÜT 88%,  $p=0,653$ ) oder krankheitsspezifisches Überleben (TL 73% vs. ÜT 65%,  $p=0,462$ ) in einem Zeitraum von 5 Jahren.

Die histopathologische Aufarbeitung und korrekte Bestimmung des Resektionsstatus ist oft in der Laserchirurgie nur unzureichend möglich. Ursachen der limitierten Beurteilbarkeit liegen einerseits in der oft schwer zu rekonstruierenden Orientierung am Entnahmeort der mosaikartig angeordneten Resektate, andererseits in der thermischen Schädigung der Randbezirke des Resektats. In Folge dessen ist der Anteil der Rx- klassifizierten Glottiskarzinome seitens der Histopathologie hoch. Der Status der In-Sano- Resektion eines Glottiskarzinoms obliegt im Vergleich zur offenen Chirurgie noch mehr der Obhut des verantwortlichen Operateurs. Unsere Ergebnisse untermauern diese Annahme insofern, dass ein Großteil der Resektate nach TL als Rx (TL 59% vs. ÜT 29%) durch die Histopathologie beurteilt wurden. Dahingegen wurde der Großteil der histopathologisch Rx-klassifizierten Glottiskarzinome anschließend als R0-Resektion durch die Operateure bewertet. Die Bewertungen der Histopathologie (R0, Rx, R1) zeigten keinen signifikant unterschiedlichen Einfluss auf die rezidivfreie 5-JÜR. Auch ein durch den Operateur R1-klassifiziertes und in Folge dessen nachreseziertes oder adjuvant bestrahltes Glottiskarzinom beeinflusste die Rezidivrate analog zu Beispielen aus der Literatur (Michel et al. 2011) nicht ( $p=0,409$ ). Es bedarf aber einer intensiven postoperativen Kontrolle in Form einer Mikrolaryngoskopie nach circa 6 Wochen und - im Falle einer R1- Resektion – einer therapeutischen Konsequenz. Die Analyse unserer Ergebnisse stützt die These, dass der Resektionsstatus keinen prognostischen Wert hinsichtlich der Rezidivrate besitzt (Jacobi et al. 2019). Dahingegen sind viele Autoren anderer Auffassung. Aluffi Valletti et al. (2018) konnte eine signifikant erhöhte Rezidivrate und erniedrigte Organerhaltsrate R1-klassifizierter früher Glottiskarzinome nachweisen. Die Entstehung der unterschiedlichen Ergebnisse ist aber insofern plausibel, als nur weniger als die Hälfte der R1-klassifizierten Glottiskarzinome direkt im Anschluss therapiert wurden durch chirurgische Nachresektionen oder adjuvante Bestrahlungen. Im Vergleich dazu war dies in unserem Kollektiv in 97% der Fälle garantiert.

So unterschiedliche und widersprüchliche Meinungen über die TL in Kombination mit einer Infiltration der vorderen Kommissur existieren, so unerlässlich ist es für den behandelnden

Arzt, die Studien der aktuellen Literatur genau zu untersuchen und gegebenenfalls zu hinterfragen vor dem Hintergrund des gewählten Kollektivs.

Trotz der Fehleranfälligkeit retrospektiver Studien zeigt die Studienlage kongruent mit unseren Ergebnissen, dass die TL ein vergleichbares onkologisches Outcome liefert wie ÜT und eine sichere Resektionsmethode früher glottischer Karzinome darstellt (Pearson und Salassa 2009; Hartl et al. 2007; Gallo et al. 2009; Pradhan et al. 2003). Im Falle einer Infiltration der vorderen Kommissur ist eine sorgfältige Nachkontrolle durch eine Mikrolaryngoskopie notwendig.

Die überwiegend retrospektive Datenlage zu dieser Thematik lässt allerdings keine Rückschlüsse auf die Kausalität der Ergebnisse zu. So stellt sich vermehrt die Forderung nach prospektiven, multizentrischen Studien in den Raum unter dem Aspekt einer präzisen und sinnvollen Patientenselektion. Fraglich bleibt die Umsetzung einer Standardisierung der Expertise des Operateurs, deren Einfluss auf das prognostische Outcome einer Laserresektion nicht in den Hintergrund geraten sollte.

## **4.2 Zusammenfassung**

Die Behandlungsoptionen früher Glottiskarzinome reichen von chirurgischen Eingriffen, primärer RCT bis zur TL, welche sich seit der Jahrtausendwende immer mehr etablierte. Die Infiltration der vorderen Kommissur erhöht die Gefahr einer schnellen Ausbreitung des Karzinoms und bedarf besonderer Berücksichtigung bei der Wahl der Therapieoption basierend auf der Erfahrung des Operateurs und der Einstellbarkeit des Larynx.

Ziel der Arbeit war es, die Prognose laserresezierter Glottiskarzinome hinsichtlich Rezidivhäufigkeit, Überleben und OE zu prüfen, um die Effektivität der TL unter besonderer Berücksichtigung einer Infiltration der vorderen Kommissur zu bewerten.

Dies wurde in einer retrospektiven Analyse mit 186 Patienten realisiert, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 an der Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwigs-Maximilians-Universität München die Diagnose eines T1- T2- Glottiskarzinoms erhielten und via TL (n=143), OP (n=32) oder primärer RCT (n=11) therapiert wurden. Der Mittelwert des Nachbeobachtungszeitraums lag bei 47 Monaten (Jacobi et al. 2019). Bei 62% des Gesamtkollektivs wurde eine Infiltration der vorderen Kommissur klinisch festgestellt. Die Rezidivrate lag im Kollektiv TL bei 21%, im Kollektiv ÜT bei 23% (Tabelle 13). Eine ADT wurde signifikant häufiger im Tumorkollektiv ÜT verabreicht (TL 4% vs. ÜT 16%). Hinsichtlich RFÜ (5-JÜR: TL 75% vs. ÜT 70%), Gesamtüberleben (5-JÜR: TL 73% vs. ÜT 65%), krankheitsspezifischem Überleben (5-JÜR: TL 97% vs. ÜT 94%) und OE (5-JÜR: TL



88% vs. ÜT 83%) konnte in der Subgruppenanalyse kein signifikanter Unterschied getestet werden. Ein positiver Lymphknotenstatus (N+) zum Zeitpunkt der ED beeinflusste das Gesamtüberleben signifikant (5-JÜR: N+ 30% vs. N0 70%). Darüber hinaus konnte keine statistische Beeinflussung der rezidivfreien 5-JÜR durch positive Resektionsgrenzen oder schlechte Exponierbarkeit des Larynx im TL- Kollektiv getestet werden. Die Infiltration der vorderen Kommissur führte sowohl im Gesamt- als auch im Tumorkollektiv TL zu keinen schlechteren Ergebnissen im onkologischen Outcome.

Unsere Studie bestätigt die Annahme, dass die TL zu vergleichbaren onkologischen Ergebnissen wie ÜT führen. Die Infiltration der vorderen Kommissur allein stellt keine Kontraindikation für eine TL dar (Jacobi et al. 2019). Weitere prospektive, multizentrische Studien mit Augenmerk auf eine Standardisierung der Erfassung einer Infiltration der vorderen Kommissur und der Expertise des Operateurs sind von Nöten.

## 5. Anhang

Primäres Glottiskarzinom	TL n=143 n (%)	ÜT n=43 n (%)	Gesamt n=186 n (%)	p
Alter in Jahren				
Mittelwert, ±SD; [Median]	65, ±10; [65]	65, ±10; [65]	65, ±10; [65]	.955 <sup>a</sup>
Geschlecht				.440 <sup>d</sup>
weiblich	14 (9,8)	6 (14,0)	20 (10,8)	
männlich	129 (90,2)	37 (86,0)	166 (89,2)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Tumorstadium				.052 <sup>d</sup>
T1a	86 (60,1)	19 (44,2)	105 (56,5)	
T1b	24 (16,8)	6 (14,0)	30 (16,1)	
T2	33 (23,1)	18 (41,9)	51 (27,4)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
N-Stadium				.007 <sup>b</sup>
N0	141 (98,6)	36 (87,8)	177 (96,2)	
N1	2 (1,4)	3 (7,3)	5 (2,7)	
N2b		1 (2,4)	1 (0,5)	
N3		1 (2,4)	1 (0,5)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>41</b>	<b>184</b>	
M-Stadium				
M0	143 (100)	43 (100)	186 (100)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Grading				
G1	24 (17,1)	4 (10,8)	28 (15,8)	
G2	83 (59,3)	28 (75,7)	111 (62,7)	
G3	33 (23,6)	5 (13,5)	38 (21,5)	
<b>Gesamt</b>	<b>140</b>	<b>37</b>	<b>177</b>	
Lymphanginosis				
Negativ (L0)	40 (97,6)	13 (92,9))	53 (96,4)	
Positiv (L1)	1 (2,4)	1 (7,1)	2 (3,6)	
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>14</b>	<b>55</b>	
Klinische Karzinominfiltration (Strukturen innerhalb der Glottis) *				
Stimmlippe	142 (100,0)	40 (100,0)	182 (100,0)	1.000 <sup>d</sup>
Vordere Kommissur	84 (59,2)	29 (72,5)	113 (62,1)	.143 <sup>d</sup>
Ventraler Knorpel	0	0	0	
Aryknorpel	0	2 (5,0)	2 (1,1)	.047 <sup>b</sup>
Subglottische Ausdehnung	12 (12,5)	5 (8,5)	17 (9,3)	.537 <sup>d</sup>
Taschenfalten	24 (16,9)	13 (32,5)	37 (20,3)	.030 <sup>d</sup>
Stimmlippe kontralateral	24 (16,9)	7 (17,5)	31 (17,0)	1.000 <sup>d</sup>
Einstellbarkeit				<.001 <sup>b</sup>
Gut	93 (67,9)	16 (45,7)	109 (63,4)	
Mäßig	12 (8,8)	1 (2,9)	13 (7,6)	
Erschwert	32 (23,4)	8 (22,9)	40 (23,3)	
Kaum möglich →keine TL		10 (28,6)	10 (5,8)	
<b>Gesamt</b>	<b>137</b>	<b>35</b>	<b>172</b>	
Operative Therapie				
TL	143 (100)		143 (76,9)	
Frontolaterale		9 (20,8)	9 (4,8)	

Larynxteilresektion					
Exzisionsbiopsie		16 (37,2)	16 (8,6)		
Endolaryngeale Radiofrequenzresektion		1 (2,3)	1 (0,5)		
Chordektomie via Thyreofissur		3 (7,0)	3 (1,6)		
Laryngektomie		2 (4,7)	2 (1,1)		
PDT mit Diodenlaser		1 (2,3)	1 (0,5)		
Keine Operation		11 (25,6)	11 (5,9)		
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>		
Neckdissection					<b>.027<sup>b</sup></b>
Unilateral	5 (3,5)	0	5 (2,7)		
Bilateral	2 (1,4)	4 (9,3)	6 (3,2)		
Keine ND	136 (95,1)	39 (90,7)	175 (94,1)		
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>		
Adjuvante Therapie					<b>.009<sup>b</sup></b>
RT	4 (2,8)	4 (9,3)	8 (4,3)		
RCT	2 (1,4)	2 (4,7)	4 (2,2)		
PDT	0	1 (2,1)	1 (0,5)		
keine	137 (95,8)	36 (83,7)	173 (93,0)		
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>		
Primär konservative Therapie					
RT		8 (18,6)	8 (4,3)		
RCT		3 (7,0)	3 (1,6)		
Keine		32 (74,4)	175 (94,1)		
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>		
Zusammenfassung R-Status Histopathologie (R1= R1; Rx= Rx; alle anderen Optionen= R0)					<b>.069<sup>d</sup></b>
R0	40 (29,0)	13 (46,4)	53 (31,9)		
R1	26 (18,8)	7 (25,0)	33 (19,9)		
Rx	72 (52,2)	8 (28,6)	80 (48,2)		
<b>Gesamt</b>	<b>138</b>	<b>28</b>	<b>166</b>		
R-Status Hauptresektat (Beurteilung durch Histopathologie)					<b>.076<sup>b</sup></b>
R0	19 (13,9)	7 (24,1)	26 (15,7)		
Close margins	11 (8,0)	2 (6,9)	13 (7,8)		
R0 artefiziell alteriert	10 (7,3)	0	10 (6,0)		
Cis/Dysplasie in Resektionsgrenze	17 (12,4)	5 (17,2)	22 (13,3)		
Rx/ kein Beurteilung	8 (5,8)	5 (17,2)	13 (8,3)		
R1	72 (52,6)	10 (34,5)	82 (49,4)		
<b>Gesamt</b>	<b>137</b>	<b>29</b>	<b>166</b>		
R-Status intraoperatives Nachresektat (Beurteilung durch Histopathologie)					<b>.402<sup>b</sup></b>
R0	88 (65,2)	16 (55,2)	104 (63,4)		
Cis/Dysplasie in Resektionsgrenze	9 (6,7)	1 (3,4)	10 (6,1)		
R1	14 (10,4)	2 (6,9)	16 (9,8)		
kein intraop. NR entnommen	24 (17,8)	10 (34,5)	34 (20,7)		
<b>Gesamt</b>	<b>135</b>	<b>29</b>	<b>164</b>		
R-Status Operateur					<b>.911<sup>b</sup></b>
R0	82 (63,6)	18 (64,3)	100 (63,7)		
close margins	3 (2,3)	1 (3,6)	4 (2,5)		
Rx/keine Angabe	13 (10,1)	3 (10,7)	16 (10,2)		

Cis/ Dysplasie in Resektionsgrenze	5 (3,9)	0	5 (3,2)	
R1	26 (20,2)	6 (21,4)	32 (20,4)	
<b>Gesamt</b>	<b>129</b>	<b>28</b>	<b>157</b>	
Zusammenfassung R-Status Operateur (R1=R1; alle anderen Optionen=R0)				1.000 <sup>d</sup>
R0	92 (78,0)	19 (76,0)	111 (77,6)	
R1	26 (22,0)	6 (24,0)	32 (22,4)	
<b>Gesamt</b>	<b>118</b>	<b>25</b>	<b>143</b>	
R-Status Nachresektion (erneuter Eingriff)				.087 <sup>b</sup>
R0	21 (14,9)	3 (9,4)	24 (13,9)	
kein Tumor detektierbar	7 (5,0)	2 (6,3)	9 (5,2)	
Rx/ keine Beurteilung	1 (0,7)	2 (6,3)	3 (1,7)	
Dysplasie/Cis in der Resektionsgrenze	0	1 (3,1)	1 (0,6)	
R1	3 (2,1)	1 (3,1)	4 (2,3)	
Keine NR	109 (77,3)	23 (71,9)	132 (76,3)	
<b>Gesamt</b>	<b>141</b>	<b>32</b>	<b>173</b>	
KVD in Tagen				.149 <sup>a</sup>
Mittelwert, ±SD; [Median]	6, ±6; [4]	11, ±11; [6,5]	7, ±8; [4]	
Nachkontrolle				.246 <sup>b</sup>
o.B.	91 (80,5)	23 (85,2)	114 (81,4)	
Abtragung eines Cis/ Leukoplakie	20 (17,7)	3 (11,1)	23 (16,4)	
Cis/Dysplasie mit photodynamischer Therapie	2 (1,8)	1 (3,7)	3 (2,1)	
<b>Gesamt</b>	<b>113</b>	<b>27</b>	<b>140</b>	
Vorkarzinom Kopf-Hals mit Therapie				
ja	3 (2,1)	1 (2,3)	4 (2,7)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Operation	1 (33,3)	1 (100,0)	2 (50,0)	
Fehlende Angabe	1 (33,3)		1 (25,0)	
Operation und adjuvante RCT	1 (33,3)		1 (25,0)	
<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	
Vorkarzinom außerhalb Kopf-Hals-Bereich				
Ja	8 (5,6)	1 (2,3)	9 (4,8)	
nein	135 (94,4)	42 (97,7)	175 (95,2)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Rezidive				.140 <sup>b</sup>
Lokalrezidiv	29 (20,3)	8 (18,6)	37 (19,9)	
Lymphknoten-Metastase	1 (0,7)	2 (4,7)	3 (1,6)	
Rezidive gesamt	30 (21,0)	10 (23,3)	40 (21,5)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
TNM-Status der Rezidive				
T1a	5 (19,2)	2 (28,6)	7 (21,2)	.546 <sup>b</sup>
T1b	4 (15,4)	3 (42,9)	7 (21,2)	
T2	5 (19,2)	0	5 (15,2)	
T3	5 (19,2)	1 (14,3)	6 (18,2)	
T4	7 (26,9)	1 (14,3)	8 (24,2)	
<b>Gesamt</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>32</b>	
N0	17 (90,9)	7 (100,0)	24 (80,0)	.736 <sup>b</sup>
N1	1 (4,3)		1 (3,3)	

N2b	4 (17,4)		4 (13,3)	
N2c	1 (4,3)		1 (3,3)	
<b>Gesamt</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	
M0	23 (92,0)	7 (100,0)	30 (93,7)	1.000 <sup>b</sup>
M1	2 (8,0)	0	2 (6,3)	
<b>Gesamt</b>	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>32</b>	
Zweitrezidiv	6 (4,2)	4 (9,3)	10 (5,4)	.193 <sup>d</sup>
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Rezidivfreies Intervall 2 in Monaten (Mittelwert geschätzt nach Kaplan-Meier)	137,3	111,6	135,4	.169 <sup>c</sup>
Drittrezidiv	1 (0,7)	0	1 (0,5)	1.000 <sup>b</sup>
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Rezidivfreies Intervall 3 in Monaten (Mittelwert geschätzt nach Kaplan-Meier)	143,7		143,7	
Zweitkarzinom				.905 <sup>d</sup>
Auftreten Zweitkarzinom	21 (14,7)	6 (14,0)	28 (15,1)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	

Tab. 13: Vergleich der Therapiegruppen TL, ÜT und Gesamtkollektiv hinsichtlich verschiedener Merkmale unter Berechnung von p; Spalte 2 (Jacobi et al. 2019)

<b>Primäres Glottiskarzinom Überleben</b>	<b>TL n=143 n (%)</b>	<b>ÜT n=43 n (%)</b>	<b>Gesamt n=186 n (%)</b>	<b>p</b>
Ereignis				.884 <sup>b</sup>
Lebend	96 (61,7)	28 (65,1)	124 (66,7)	
Tumorabhängiger Tod	6 (4,2)	1 (2,3)	7 (3,8)	
Tumorunabhängiger Tod	31 (21,7)	12 (27,9)	43 (23,1)	
Lost-in-follow-up	9 (6,3)	2 (4,7)	11 (5,9)	
Todesursache nicht ermittelbar	1 (0,7)	0	1 (0,5)	
<b>Gesamt</b>	<b>143</b>	<b>43</b>	<b>186</b>	
Rezidivfreies Intervall in Monaten				.682 <sup>c</sup>
Mittelwert geschätzt nach Kaplan-Meier	108,9	57,2	107,1	
Gesamtüberleben in Monaten				.462 <sup>c</sup>
mittleres Gesamtüberleben geschätzt nach Kaplan-Meier [Median]	97,0 [101,6]	83,2 [101,5]	95,5 [101,6]	
Krankheitsspezifisches Überleben in Monaten				.603 <sup>c</sup>
mittleres krankheitsspezifisches Überleben geschätzt nach Kaplan Meier [Median]	137,2	121,4	138,0	

Tab. 14: Vergleich der Therapiegruppen TL, ÜT und Gesamtkollektiv hinsichtlich der Berechnung von p

\*Mehrfachnennung innerhalb dieser Variable

<sup>a</sup> Man-Whitney-U/ Wilcoxon<sup>b</sup> exakter Test nach Fisher<sup>c</sup> logrank<sup>d</sup> Chi-Quadrat

## 6. Literaturverzeichnis

- Agaimy, A.; Weichert, W. (2016): Grading von Tumoren der Kopf-Hals-Region. In: *Pathologe* 37 (4), S. 285–292.
- Aluffi Valletti, P.; Taranto, F.; Chiesa, A.; Pia, F.; Valente, G. (2018): Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO2 laser cordectomy. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 38 (1), S. 24–30.
- Ambrosch, P.; Fazel, A. (2011): Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms. In: *Laryngo- rhino- otologie* 90, S. 83–109.
- Ang, K. Kian; Harris, Jonathan; Wheeler, Richard; Weber, Randal; Rosenthal, David I.; Nguyen-Tân, Phuc Felix et al. (2010): Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. In: *N Engl J Med* 363 (1), S. 24–35.
- Armstrong, Vokes, Verma (2015): Malignant Tumors of the Larynx. In: Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas et al. (Hg.): *Cummings otolaryngology--head & neck surgery*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, S. 1601–1633.
- Arnold, Wolfgang; Ganzer, Uwe (2011): *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 5., komplett überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: G. Thieme.
- Balica, Nicolae Constantin; Poenaru, Mărioara; Ștefănescu, Eugen Horațiu; Boia, Eugen Radu; Doroș, Caius Ion; Baderca, Flavia; Mazilu, Octavian (2016): Anterior commissure laryngeal neoplasm endoscopic management. In: *Romanian journal of morphology and embryology* 57 (2 Suppl), S. 715–718.
- Bernier, Jacques; Domenge, Christian; Ozsahin, Mahmut; Matuszewska, Katarzyna; Lefèbvre, Jean-Louis; Greiner, Richard H. et al. (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. In: *The New England journal of medicine* 350 (19), S. 1945–1952.
- Blanch, José-Luis; Vilaseca, Isabel; Caballero, Miguel; Moragas, Miguel; Berenguer, Joan; Bernal-Sprekelsen, Manuel (2010): Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. In: *Head & Neck* 33 (9), S. 1252–1259.
- Bonkowsky und Schüssler (2010): Larynx und Trachea. Maligne Tumoren. In: Jürgen Strutz (Hg.): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York NY: Thieme, S. 626–638.
- Bonkowsky und Strutz (2010): Chirurgische Therapie. Larynx. In: Jürgen Strutz (Hg.): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York NY: Thieme, S. 648–671.
- Brandstorp-Boesen, Jesper; Sørup Falk, Ragnhild; Boysen, Morten; Brøndbo, Kjell (2017): Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. In: *PloS one* 12 (7), e0179371.
- Brandstorp-Boesen, Jesper; Sørup Falk, Ragnhild; Folkvard Evensen, Jan; Boysen, Morten; Brøndbo, Kjell (2016): Risk of Recurrence in Laryngeal Cancer. In: *PloS one* 11 (10), e0164068.
- Carta, Filippo; Bandino, Fabrizio; Olla, Aurora Marta; Chuchueva, Natalia; Gerosa, Clara; Puxeddu, Roberto (2018): Prognostic value of age, subglottic, and anterior commissure involvement for early

- glottic carcinoma treated with CO2 laser transoral microsurgery. A retrospective, single-center cohort study of 261 patients. In: *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 275 (5), S. 1199–1210.
- Chen, X.; Gao, L.; Sturgis, E. M.; Liang, Z.; Zhu, Y.; Xia, X. et al. (2017): HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: Implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, S. 1105–1110.
- Chone, Carlos T.; Yonehara, Ema; Martins, Jose E. F.; Altemani, Albina; Crespo, Agricio N. (2007): Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 133 (9), S. 882–887.
- Do, Ly; Puthawala, Ajmel; Syed, Nisar; Azawi, Samar; Williams, Richard; Vora, Nayana (2009): Treatment outcomes of T4 locally advanced head and neck cancers with soft tissue invasion or bone and cartilage invasion. In: *American journal of clinical oncology* 32 (5), S. 477–482.
- Dziegielewski, Peter T.; O'Connell, Daniel A.; Klein, Max; Fung, Chris; Singh, Prabhjyot; Alex Mlynarek, M. et al. (2012): Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. In: *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 41 Suppl 1, S. 56–64.
- Eckel, H. E. (1993): Topographische und klinisch-onkologische Analyse lokoregionärer Rezidive nach transoraler Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarzinomen. In: *Laryngo- rhino- otologie* 72 (8), S. 406–411.
- Eckel, H. E. (2012): Aktuelle Therapieoptionen bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. In: *HNO* 60 (1), S. 6–18.
- Eibling (2008): Surgery for Glottic Carcinoma. In: Eugene N. Myers (Hg.): *Operative Otolaryngology*, S. 416–443.
- Ferlito, A.; Silver, C. E.; Rinaldo, A.; Smith, R. V. (2000): Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. In: *Journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 62 (4), S. 217–225.
- Gallo, Andrea; Vincentiis, Marco de; Manciocco, Valentina; Simonelli, Marilia; Fiorella, Maria Luisa; Shah, Jatin P. (2009): CO2 Laser Cordectomy for Early-Stage Glottic Carcinoma. A Long-Term Follow-up of 156 Cases. In: *The Laryngoscope* 112 (2), S. 370–374.
- Genden, Eric M.; Ferlito, Alfio; Rinaldo, Alessandra; Silver, Carl E.; Fagan, Johannes J.; Suárez, Carlos et al. (2008): Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. In: *Head & Neck* 30 (1), S. 103–110.
- Hakeem, Arsheed H.; Tubachi, Jagadish; Pradhan, Sultan A. (2013): Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO2 laser microsurgery. In: *The Laryngoscope* 123 (8), S. 1912–1917.
- Hartl, Dana M.; Monès, Erwan de; Hans, Stéphane; Janot, François; Brasnu, Daniel (2007): Treatment of Early-Stage Glottic Cancer by Transoral Laser Resection. In: *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 116 (11), S. 832–836.
- Higgins, Kevin M.; Shah, Manish D.; Ogaick, Maurice J.; Enepekides, Danny (2009): Treatment of early-stage glottic cancer. Meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. In: *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 38 (6), S. 603–612.
- Hoffman, Henry T.; Porter, Kimberly; Karnell, Lucy H.; Cooper, Jay S.; Weber, Randall S.; Langer, Corey J. et al. (2006): Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. In: *The Laryngoscope* 116, S. 1–13.



- Hoffmann, Caroline; Cornu, Nicolas; Hans, Stéphane; Sadoughi, Babak; Badoual, Cécile; Brasnu, Daniel (2016a): Early glottic cancer involving the anterior commissure treated by transoral laser cordectomy. In: *The Laryngoscope* 126 (8), S. 1817–1822.
- Hoffmann, Caroline; Hans, Stéphane; Sadoughi, Babak; Brasnu, Daniel (2016b): Identifying outcome predictors of transoral laser cordectomy for early glottic cancer. In: *Head & Neck* 38 Suppl 1, S. E406–E411.
- Huang, Z.; Han, D.; Yu, Z.; Ni, X.; Ge, X. (2002): Evaluate the curative effect of CO2 laser in treatment of glottic carcinoma. In: *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 37 (3), S. 219–222.
- Iro und Waldfahrer (2008): Larynx und Trachea. In: Rudolf Probst, Gerhard Grevers und Heinrich Iro (Hg.): *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 3. korrigierte und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S. 305–348.
- Jäckel, Martin C.; Ambrosch, Petra; Martin, Alexios; Steiner, Wolfgang (2007): Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. In: *The Laryngoscope* 117 (2), S. 350–356.
- Jacobi, Christian; Freundorfer, Raffaella; Reiter, Maximilian (2019): Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*.
- Johnson und Myers (1991): Cervical Lymph Node Disease in Laryngeal Cancer. In: Carl Elihu Silver (Hg.): *Laryngeal cancer*. Stuttgart: Thieme, S. 22–26.
- Kleinsasser, O. (1987): *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Knecht und Baghi (2009): Tumoren. In: Michael Reiß (Hg.): *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer, S. 591–606.
- Kreimer, Aimee R.; Clifford, Gary M.; Boyle, Peter; Franceschi, Silvia (2005): Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (2), S. 467–475.
- Krespi, Y. P.; Meltzer, C. J. (1989): Laser surgery for vocal cord carcinoma involving the anterior commissure. In: *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 98 (2), S. 105–109.
- Loehn, Kunduk, McWhorter (2014): Advanced Laryngeal Cancer. In: Jonas T. Johnson, Clark A. Rosen (Hg.): *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. 5. Aufl. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, S. 1961–1977.
- Lominska und Kumar (2015): Radiation Therapy for Cancer of the Larynx and Hypopharynx. In: Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas et al. (Hg.): *Cummings otolaryngology--head & neck surgery*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, S. 1714–1731.
- Mendelsohn, Abie H.; Kiagiadaki, Devora; Lawson, Georges; Remacle, Marc (2015): CO2 laser cordectomy for glottic squamous cell carcinoma involving the anterior commissure. Voice and oncologic outcomes. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272 (2), S. 413–418.
- Meyer-Breiting (1987): Larynx. In: W. J. Arnold (Hg.): *Diseases of the head and neck. An atlas of histology*. Stuttgart, 8.1-8.21.

- Michel, J.; Fakhry, N.; Duflo, S.; Lagier, A.; Mancini, J.; Dessi, P.; Giovanni, A. (2011): Prognostic value of the status of resection margins after endoscopic laser cordectomy for T1a glottic carcinoma. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 128 (6), S. 297–300.
- Motta, Giovanni; Esposito, Erik; Cassiano, Bruno; Motta, Sergio (2009): T1-T2-T3 Glottic Tumors. Fifteen Years Experience with CO 2 Laser. In: *Acta Oto-Laryngologica* 117 (sup527), S. 155–159.
- Mozet, C.; Dietz, A. (2010): Malignome des Larynx. In: *Laryngo- rhino- otologie* 89 (5), S. 295–315.
- Pearson, Bruce W.; Salassa, John R. (2009): Transoral Laser Microresection for Cancer of the Larynx Involving the Anterior Commissure. In: *The Laryngoscope* 113 (7), S. 1104–1112.
- Pedregal-Mallo, Daniel; Sánchez Canteli, Mario; López, Fernando; Álvarez-Marcos, César; Llorente, José Luis; Rodrigo, Juan Pablo (2018): Oncological and functional outcomes of transoral laser surgery for laryngeal carcinoma. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, S. 1–7.
- Pomerantz, Rebecca G.; Grandis, Jennifer Rubin (2004): The epidermal growth factor receptor signaling network in head and neck carcinogenesis and implications for targeted therapy. In: *Seminars in Oncology* 31 (6), S. 734–743.
- Pradhan, Sultan A.; Pai, Prathamesh S.; Neeli, Siddalingeshwar I.; D'Cruz, Anil K. (2003): Transoral laser surgery for early glottic cancers. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 129 (6), S. 623–625.
- Qin, Yu-e; Wang, Gongze; Yang, Jianlin; Liu, Chao-qi (2014): Generation of a monoclonal antibody recognizing mouse PD-1. In: *Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy* 33 (5), S. 361–364.
- Redaelli de Zinis, L. O.; Nicolai, P.; Barezzani, M. G.; Tomenzoli, D.; Antonelli, A. R. (1994): Incidenza e distribuzione delle metastasi linfonodali nel carcinoma laringeo sopraglottico: implicazioni terapeutiche. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 14 (1), S. 19–27.
- Reiß, Michael (Hg.) (2009): *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer.
- Reiter, Straube, Pigorsch (2014): Karzinome des Larynx. In: Gerson Mast (Hg.): *Kopf-Hals-Malignome*. 5. Aufl. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität), S. 319–325.
- Robert Koch-Institut (2016): Krebs - Datenbankabfrage. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter [http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html), zuletzt geprüft am 13.04.2017; Datenstand 3.11.16.
- Rodel, Ralph M. W.; Steiner, Wolfgang; Muller, Roland M.; Kron, Martina; Matthias, Christoph (2009): Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. In: *Head & Neck* 31 (5), S. 583–592.
- Rosen, Clark A.; Simpson, C. Blake (2008): *Operative techniques in laryngology*. Berlin: Springer.
- Rucci, Lucio; Gammarota, Lucio; Gallo, Oreste (1996): Carcinoma of the Anterior Commissure of the Larynx. II. Proposal of a New Staging System. In: *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 105 (5), S. 391–396.

- Rucci, Lucio; Romagnoli, Paolo; Casucci, Andrea; Ferlito, Alfio (2004): Embryological study of the glottic site and clinical implications. In: *Oral oncology* 40 (10), S. 1017–1025.
- Sachse, Florian; Stoll, Wolfgang; Rudack, Claudia (2009): Evaluation of treatment results with regard to initial anterior commissure involvement in early glottic carcinoma treated by external partial surgery or transoral laser microresection. In: *Head & Neck* 31 (4), S. 531–537.
- Schrijvers, Michiel L.; van Riel, Eva L.; Langendijk, Johannes A.; Dijkers, Frederik G.; Schuurin, Ed; van der Wal, Jacqueline E.; van der Laan, Bernard F. A. M. (2009): Higher laryngeal preservation rate after CO<sub>2</sub> laser surgery compared with radiotherapy in T1a glottic laryngeal carcinoma. In: *Head & Neck* 31 (6), S. 759–764.
- Schumacher, Anamur Lan; Ledderose, Georg (2010): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 1. Aufl. Hg. v. Karl-Josef Paquet. Marburg: KVM, der Medizinverl. (Facts-Reihe).
- Sedaghat, Ahmad R.; Zhang, Zhe; Begum, Shahnaz; Palermo, Robert; Best, Simon; Ulmer, Karen M. et al. (2009): Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas. In: *The Laryngoscope* 119, S. 1542-1549.
- Silver, Carl E. (1981): *Surgery for cancer of the larynx and related structures*. New York: Churchill Livingstone.
- Sinha, Okuyemi, Haughey (2014): Early Laryngeal Cancer. In: Jonas T. Johnson, Clark A. Rosen (Hg.): *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. 5. Aufl. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, S. 1940–1960.
- Spector, Gershon J.; Sessions, Donald G.; Lenox, Jason; Newland, Donald; Simpson, Joseph; Haughey, Bruce H. (2004): Management of stage IV glottic carcinoma. Therapeutic outcomes. In: *The Laryngoscope* 114 (8), S. 1438–1446.
- Sperry und Weinstein (2015): Conservation Laryngeal Surgery. In: Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas et al. (Hg.): *Cummings otolaryngology--head & neck surgery*. Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, S. 1673–1698.
- Steiner, Wolfgang (2005): Laserchirurgie des Rachen- und Kehlkopfkarzinoms: Ein Weg zur Vermeidung der Laryngektomie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 102 (1-2), S. 41–44.
- Strutz, Jürgen (Hg.) (2010): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York NY: Thieme.
- Theissing, Jürgen; A. Werner, Jochen; Rettinger, Gerhard (2006): *HNO-Operationslehre*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. [s.l.]: Thieme.
- Tillmann, B. (2011): Kehlkopf. In: K. Zilles und B. Tillmann (Hg.): *Anatomie*: Springer Berlin Heidelberg, S. 403–413.
- Tillmann, B.; Paulsen, F.; Werner, J. A. (1994): Die Strukturen der vorderen Kommissur des Larynx. Biomechanische und klinische Gesichtspunkte. In: *Laryngo- rhino- otologie* 73 (8), S. 423–427.
- Topalian, Suzanne L.; Hodi, F. Stephen; Brahmer, Julie R.; Gettinger, Scott N.; Smith, David C.; McDermott, David F. et al. (2012): Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. In: *The New England journal of medicine* 366 (26), S. 2443–2454.
- Tucker, Harvey M. (1993): *The Larynx*. 2. ed. New York, Stuttgart, New York: Thieme Med. Publ; Thieme.

- Waldfahrer, F.; Hauptmann, B.; Iro, H. (2005): Die Halslymphknotenmetastasierung des glottischen Larynxkarzinoms. In: *TumorDiagnostik & Therapie* 26 (02), S. 73–77.
- Wiegand, Susanne (2016): Evidence and evidence gaps of laryngeal cancer surgery. In: *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery* 15, Doc03.
- Wittekind, Christian (Hg.) (2017): *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Wolber, Philipp; Schwarz, David; Stange, Thoralf; Ortmann, Magdalene; Balk, Matthias; Anagnostos, Andreas; Gostian, Antoniu-Oreste (2017): Surgical Treatment for Early Stage Glottic Carcinoma with Involvement of the Anterior Commissure. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 158 (2), S. 295–302.
- Woodson und Berzofsky (2016): The Larynx. In: Yvonne Chan und John C. Goddard (Hg.): *K.J. Lee's Essential otolaryngology. Head & neck surgery*. Eleventh edition. New York: McGraw-Hill Education, S. 769–807.
- Yoo, J.; Lacchetti, C.; Hammond, J. A.; Gilbert, R. W. (2013): Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) compared with radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer. A clinical practice guideline. In: *Current oncology (Toronto, Ont.)* 20 (2), e132-5.
- Zouhair, Abderrahim; Azria, David; Coucke, Philippe; Matzinger, Oscar; Bron, Luc; Moeckli, Raphael et al. (2004): Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft* 180 (2), S. 84–90.

## 7. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Maximilian Reiter danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, für die Gespräche sowie die gewissenhafte und zügige Bearbeitung und Korrektur der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Jacobi, der diese Arbeit erst möglich machte und mich durch seine Betreuung stets zielführend durch Diskussionen und anhaltende Hilfestellung in der Methodik, in der statistischen Auswertung und in der Erstellung der Dissertation begleitet hat.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Roman Hornung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie bedanken, der dazu beigetragen hat, dass ich auch die statistische Aufarbeitung des Themas mit Freude bearbeiten konnte.

Meiner Familie und meinen Freunden, besonders Raphael, Hannah und meiner Mutti möchte ich für ihre Unterstützung, Ermutigung und das stets offene Ohr sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.