

Aus dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. Ulrich Mansmann

Trends im Outcome des Larynxkarzinoms

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

vorgelegt von

Ludwig Gallmeier

aus

München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. D. Hölzel

Mitberichterstatter: Professor Dr. Chr. Matthias

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1. Einleitung	10
1.1 Einführung in das Thema und Zielsetzung	10
1.2 Grundlagen zum Larynx und Larynxkarzinom	11
1.2.1 Anatomie des Larnx	11
1.2.2 Physiologie des Larynx	16
1.2.3 Ätiologie des Larynxkarzinoms	17
1.2.4. Diagnose des Larynxkarzinoms	18
1.3 Definitionen zum Larynxkarzinom	19
1.3.1 TNM-Kategorien	19
1.3.2 Pathologische Beurteilung	23
1.3.3 Das Larynxkarzinom im Krankheitsverlauf	24
1.4 Stadiengerechte Behandlung des Larynxkarzinoms	26
1.4.1 Allgemeine Bemerkungen zur Behandlung des Larynxkarzinoms	26
1.4.2 Chirurgische Behandlung des Larynxkarzinoms	27
1.5 Daten des Tumorregisters München	29
1.6 Fragestellung der Arbeit	29
2. Patienten und Methodik	31
2.1 Patientenauswahl des Tumorregisters München	31
2.2 Nacherhebung aus OP-Büchern	31
2.3 Statistische Analyse	32

	Seite
3. Ergebnisse	34
3.1 Epidemiologie des Larynxkarzinoms	34
3.1.1 Alter, Geschlecht, Inzidenz, heute und Trend	34
3.1.2 USA: Internationale Vergleiche, Zeitreihen: Rückgang Rauchen	37
3.1.3 Die Daten des TRM zum Vergleich	40
3.2 Patienten und Art der therapeutischen Eingriffe	41
3.2.1 Basisdaten der Klinikkohorte	41
3.2.2 Altersverteilung	41
3.2.3 Befund und Lokalisation	44
3.2.4 Befund und Behandlung	45
3.3 Krankheitsverlauf und Überleben	51
3.3.1 Überleben in Abhängigkeit von den Zeitperioden 1988-1996 und 1978-1987	51
3.3.2 Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Grading	52
3.3.3 Überleben in Abhängigkeit von der TNM-Kategorie	53
3.3.4 Überleben in Abhängigkeit vom Alter	57
3.4 Ursachenforschung des verschlechterten Zeittrends	58
3.4.1 Behandlungsverfahren und Outcome	58
3.4.2 Spezialisierung der Operateure und Outcome	59
3.5 Univariate und multivariate Analysen mit dem Cox-Modell	60
4. Diskussion	65
4.1 Basisdaten und Outcome im Vergleich	65
4.1.1 Basisdaten im Vergleich	65
4.1.2 Outcome im Vergleich	66
4.1.2.1 Outcome des Patientenpools von SEER	66
4.1.2.2 Outcome des Patientenpools des Tumorzentrum München	66
4.2 Outcome stadienspezifisch im Vergleich	67
4.3 Einfluss der Stadienverteilung des Patientenpools auf Veränderungen im Outcome	70

	Seite
4.4 Beurteilung des Einflusses der Spezialisierung eines Chirurgen auf das Outcome / Volumeneffekt der Chirurgen	71
4.5 Beurteilung des Einflusses der Operationsmethode auf das Outcome	74
4.6 Reagieren im Sinne der Versorgungsforschung	76
4.7 Die Situation der Datenerfassung und Mitarbeit der betroffenen Abteilung	77
4.8 Hypothesen und Aussicht in die Zukunft	78
5. Zusammenfassung	80
6. Literaturverzeichnis	81
Danksagung	89
Anhang	89
Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
APC	Annual Percent of Change
QoL	Resultierende Lebensqualität (Quality of Life)
SEER	Surveillance, Epidemiology, Endresult (US-Amerikanisches Tumorregister)
TNM	Klassifikation zu Beschreibung des Primärherds, des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasen eines malignen Tumors (siehe Kapitel 1.3.1)
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München

Abbildungsverzeichnis

	Seite
:Abbildung 1: Relatives Überleben nach Diagnosejahr (aller Larynxkarzinompatienten im Tumorregister München)	10
Abbildung 2: Das knorpelige Skelett des Larynx (aus Netter 1999)	12
Abbildung 3: Die Muskeln des Larynx (aus Netter 1999)	14
Abbildung 4: Zeitreihe der altersstandardisierten Inzidenzrate für das Larynxkarzinom der männlichen saarländer Bevölkerung, bezogen auf die Europa-Standardbevölkerung	36
Abbildung 5: Zeitreihe für die altersstandardisierte Inzidenzrate des Larynxkarzinomes männlichen Bevölkerung der USA bezogen auf die US-Standardbevölkerung	39
Abbildung 6: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenzraten der Larynxkarzinompatienten des TRM	40
Abbildung 7: Überleben nach Diagnosedatum	52
Abbildung 8: Überlebenszeit nach Grading	53
Abbildung 9: Überleben nach T-Kategorie	55
Abbildung 10: Überleben nach N-Kategorie	55
Abbildung 11: Überleben nach Lokalisation	56
Abbildung 12: Überleben nach Alter	57
Abbildung 13: Überleben nach Behandlungsmethode (mit Laser versus ohne Laser)	58
Abbildung 14: Überleben nach Erstoperateur	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Patienten mit Larynxkarzinom (SEER und Saarland)	35
Tabelle 2: Alter und Geschlecht der untersuchen Patientengruppe	41
Tabelle 3: Altersverteilung der Untergruppen nach dem kombinierten T-Befund (n = 1212)	42
Tabelle 4: Geschlechterverteilung, Lymphknotenstatus und Grading in Abhängigkeit von der T-Kategorie	43
Tabelle 5: T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationsjahr	44
Tabelle 6: Lokalisation des Tumors in Abhängigkeit von der T-Kategorie Der Anteil N+ von den Patienten ist für jede Untergruppe mit angegeben	45
Tabelle 7: Häufigkeit der Operationsmethoden nach Geschlechtern (wenn OP-Methode bekannt)	46
Tabelle 8: Operationsmethode und T-Kategorie	46
Tabelle 9: Operationsmethode in Abhängigkeit vom Jahr der Operation	47
Tabelle 10: OP-Volumen der Operateure nach Stadium und Zeitraum	49
Tabelle 11: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von der Operateurkategorie	50
Tabelle 12: Auftreten eines Rezidives in Abhängigkeit vom TNM-Stadium	50
Tabelle 13: Cox-Regression zum Überleben univariat	61
Tabelle 14: Cox-Regression zum Überleben multivariat	64
Tabelle 15: T-Kategorieverteilung der Larynxkarzinompatienten; Großhadern und TRM im Vergleich	66
Tabelle 16: Überlebensraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie im Vergleich	67
Tabelle 17: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus im Vergleich	68
Tabelle 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading im Vergleich	68

1. Einleitung

1.1 Einführung in das Thema und Fragestellung

Anlass für diese Arbeit ist die Beobachtung, dass sich Prognose des Larynxkarzinoms seit Beginn der Dokumentation Ende der 1970er Jahre signifikant verschlechtert hat. Im Großraum München lagen die Überlebenszeiten in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts deutlich über denen der neunziger Jahre. Dies geht aus den vorgelegten Daten des Jahresberichtes 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München (Schubert-Fritschle et al. 2004) hervor (siehe Abbildung 1). Die Ursache dieser Entwicklung ist unklar.

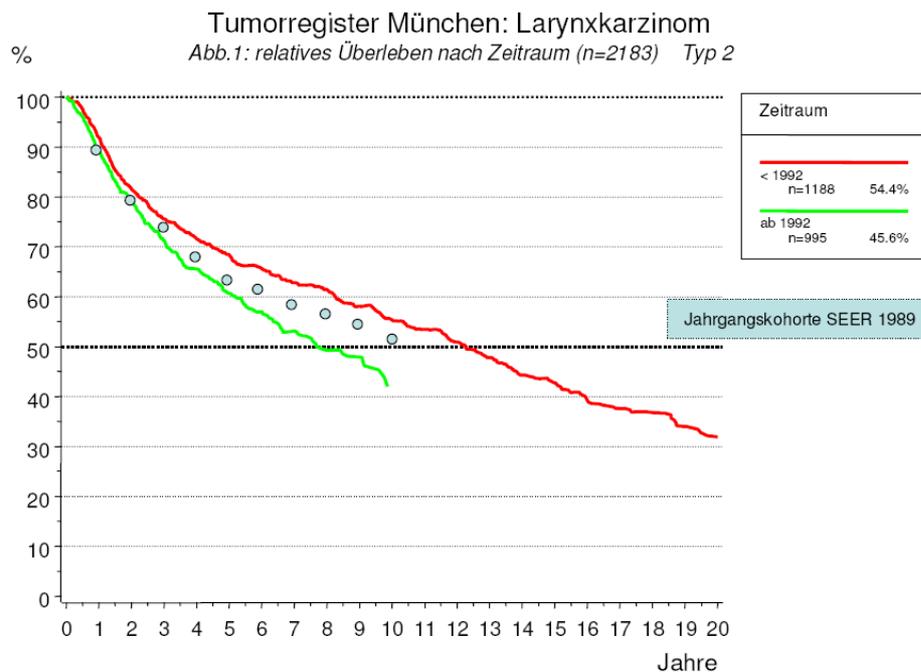


Abbildung 1: Relatives Überleben nach Diagnosejahr (aller Larynxkarzinompatienten im Tumorregister München)

Eine ungünstigere Stadienverteilung in den neunziger Jahren kann nur unzureichend für dieses Phänomen verantwortlich gemacht werden. Auch gab es keine diagnostischen oder therapeutischen Innovationen, welche eine Veränderung der Prognose erklären könnten.

Es gibt in München vier Kliniken für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Im Vergleich des relativen Überlebens dieser vier Patientenkohorten schneidet eine dieser Kliniken signifikant besser ab als die übrigen drei Kliniken, deren Kohorten etwa dieselbe Prognose zeigen.

Ziel der Arbeit ist, unterschiedliche Hypothesen für diese zeitliche Veränderung abzuklären und mit den Daten einer Klinik auf wahrscheinliche Ursachen einzugrenzen. Dazu sollen zunächst in der Einleitung auf die Anatomie des Larynx, das Larynxkarzinom, dessen Behandlung und auf die Krebsregistrierung kurz eingegangen werden.

1.2 Grundlagen zum Larynx und Larynxkarzinom

1.2.1 Anatomie des Larynx

1.2.1.1 Lage und Beziehung zu anderen Strukturen

Der Larynx bildet den am meisten kranial gelegenen Teil der unteren Luftwege. Er befindet sich zwischen der mittleren und der tiefen Halsfaszie. Nach kranial schließt sich der Hypopharynx an, in welchen der Larynx von frontal hineinragt. Nach kaudal geht der Larynx in die Trachea über, welche auf ihn einen elastischen Zug ausübt. Der Larynx ist über die Membrana thyrohyoidea am Os hyoideum aufgehängt.

1.2.1.2 Knorpeliges Skelett des Larynx

Das Skelett des Kehlkopfes besteht aus folgenden Knorpeln: Epiglottis, Cartilago thyroidea, Cartilago cricoidea, zwei Cartilagine arytaenoideae und zwei Cartilagine corniculatae. Die Epiglottis, der Kehldeckel ist flach und hat annäherungsweise die Form eines Fahrradsattels. Sie bildet die obere Begrenzung des Kehlkopfes. Sie ragt schräg von unten vorne nach hinten oben mit ihrer breiten Seite über den Kehlkopfeingang. Mit ihrer Spitze ist sie an der Rückseite des vorderen Anteils der C. thyroidea angebracht. Beim Schluckakt wird der Kehlkopfdeckel auf den Kehlkopf gedrückt und verhindert so das Eindringen von Speisen und Speichel in den Kehlkopf.

Die Cartilago thyroidea, der Schildknorpel bildet den größten Knorpel des Larynx. Er besteht aus zwei fünfeckigen Platten, die an ihrer kurzen Seite miteinander etwa einen rechten Winkel bilden, sodass der Eindruck eines Kieles entsteht. Den obersten Anteil dieses Kieles bildet die Prominentia laryngea, welche als Adamsapfel zu tasten ist. Oberhalb des Kieles bezeichnet man das Auseinanderweichen der beiden Platten als Incisura thyroidea superior. Hinten laufen die Platten in je ein längeres Cornu superius und ein kürzeres Cornu inferius aus. Das Cornu superius stellt über das Ligamentum thyrohyoideum laterale (ein verdickter Anteil der Membrana

thyrohyoidea) Verbindung zum Os hyoideum her. Das Cornu inferius bildet mit dem Ringknorpel, Cartilago cricoidea ein Schaniergelenk.

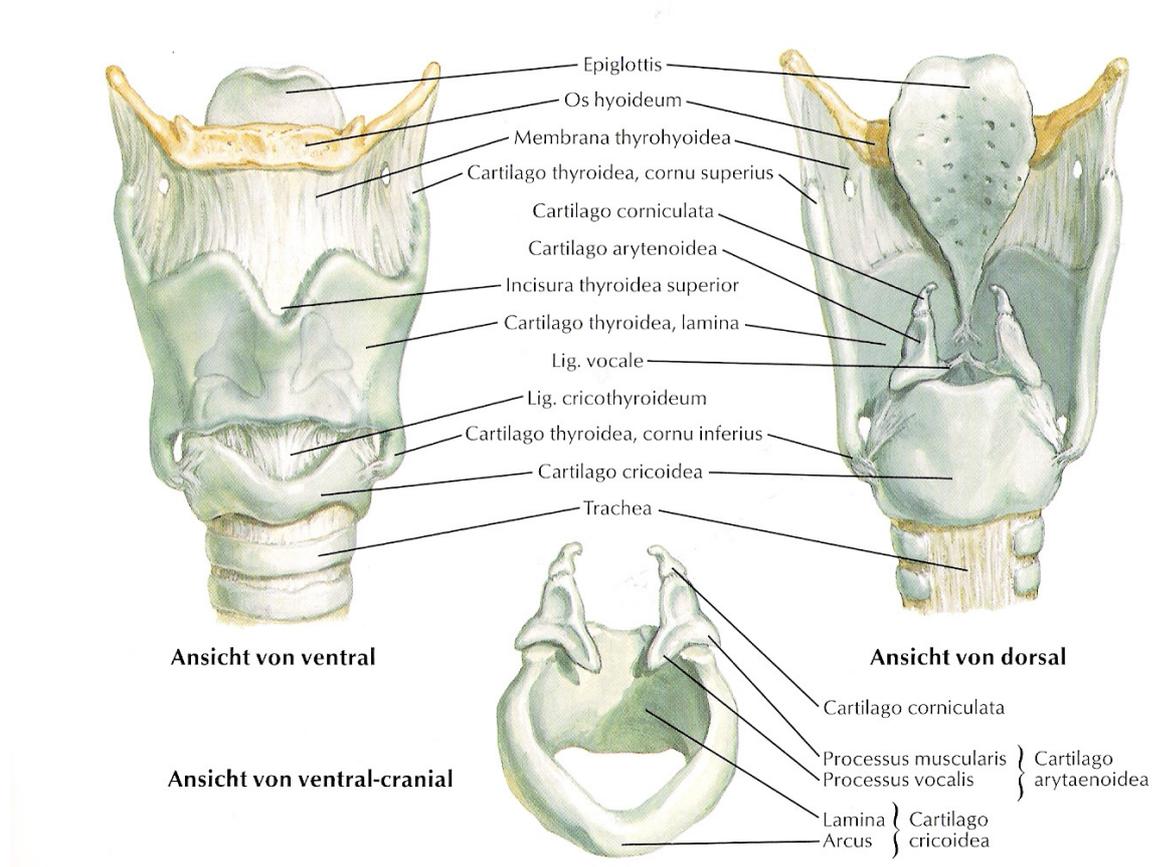


Abbildung 2: Das knorpelige Skelett des Larynx (aus Netter 1999)

Die Cartilago cricoidea, der Ringknorpel bildet ventral einen Ring, dorsal besteht er aus einer Platte (Lamina). Seitlich sind am Ring Gelenkflächen für den Kontakt mit der C. thyrohyoidea angebracht. Oben auf der Lamina finden sich Gelenkflächen für die Artikulation mit den Cartilagine arytaenoideae. Zwischen dem Schildknorpel und dem Ringknorpel spannt sich ein elastisches Band, das Ligamentum cricothyroideum aus.

Die Cartilagine arytaenoideae, die Stellknorpel haben die Form dreiseitiger Pyramiden. Die Spitze neigt sich nach medial und dorsal und trägt einen winzigen Spitzenknorpel, die Cartilago corniculata. Die vordere Ecke der Basis des Stellknorpels wird Processus vocalis genannt, weil an ihr das Stimmband, Ligamentum vocale befestigt ist. Die laterale Ecke der Basis wird Processus muscularis genannt, weil dort die Musculi cricoarythaenoidei posterior und lateralis inserieren.

Die Unterfläche des *C. arytaenoidea* bildet die Gelenkfläche für den Kontakt zur *Lamina cartilaginosa cricoidea*. Die Stellknorpel dienen zum Spannen der Stimmbänder.

1.2.1.3 Die Gelenke des Larynx

Die *Articulatio cricothyroidea* befindet sich zwischen der *Cartilago cricoidea* und der *Cartilago thyroidea*. Die Gelenkflächen befinden sich je seitlich am *Arcus cartilaginosa cricoidea* und je am *Cornu inferius* des *Cartilago thyroidea*. Das Gelenk verkippt den Ringknorpel in der Sagittalebene gegenüber dem Schildknorpel und ermöglicht so das Spannen der Stimmbänder.

Articulatio cricoarytaenoidea befindet sich zwischen der *Cartilago cricoidea* und der *Cartilago arytaenoidea*. Die *Processus vocales* der *Cartilago arytaenoidea* können so einander genähert und voneinander entfernt werden. Da die Stimmbänder, die *Ligamenta vocales* an diesen *Processus vocales* aufgehängt sind werden so die Stimmbänder einander angenähert oder auch geöffnet.

1.2.1.4 Die Muskeln des Larynx

Der *M. cricoarytaenoideus posterior* entspringt außen hinten an der Platte des Ringknorpels und setzt an den *Processus musculares* der Stellknorpel an. Dadurch werden die *Processus vocales* und mit ihnen die Stimmbänder auseinander geführt, sodass die Stimmritze sich öffnet.

Der *M. cricoarytaenoideus lateralis* setzt auch an den *Processus musculares* der Stellknorpel an, zieht diesen aber genau in die entgegengesetzte Richtung, sodass die Stimmritze sich schließt. Er entspringt am lateralen oberen Rand des Ringknorpels.

Die *Mm. arytaenoidei transversus* und *obliquus* ziehen vom *Processus muscularis* der einen *Cartilago arytaenoidea* zu dem der anderen. Sie nähern die *Processus musculares* einander an, sodass auch sie einen Stimmritzenschluss bewirken. Der *M. aryepiglotticus* entspringt dem *Processus muscularis* des Ringknorpels und zieht zur *Epiglottis*. Er hilft bei einem festen Stimmritzenverschluss mit. Der *M. thyro-arytaenoideus* entspringt von der Innenfläche des Schildknorpels und zieht zum *Processus vocalis* des Stellknorpels. Der mediale Faserteil dieses Muskels wird *M. vocalis* genannt. Bei seiner Kontraktion verdickt er sich und verschließt so die Stimmritze fest. Kraniale Fasern desselben Muskels werden *M. thyroepiglotticus* genannt, da sie zur *Epiglottis* ziehen. Der *M. cricothyroideus* entspringt ventral am Ring des Ringknorpels. Er setzt am inneren unteren Rand des Schildknorpels und weiter bis zum *Cornu inferior* an. Bei

Kontraktion dieses Muskels wird der Ringknorpel gegen den feststehenden Schildknorpel angehoben.

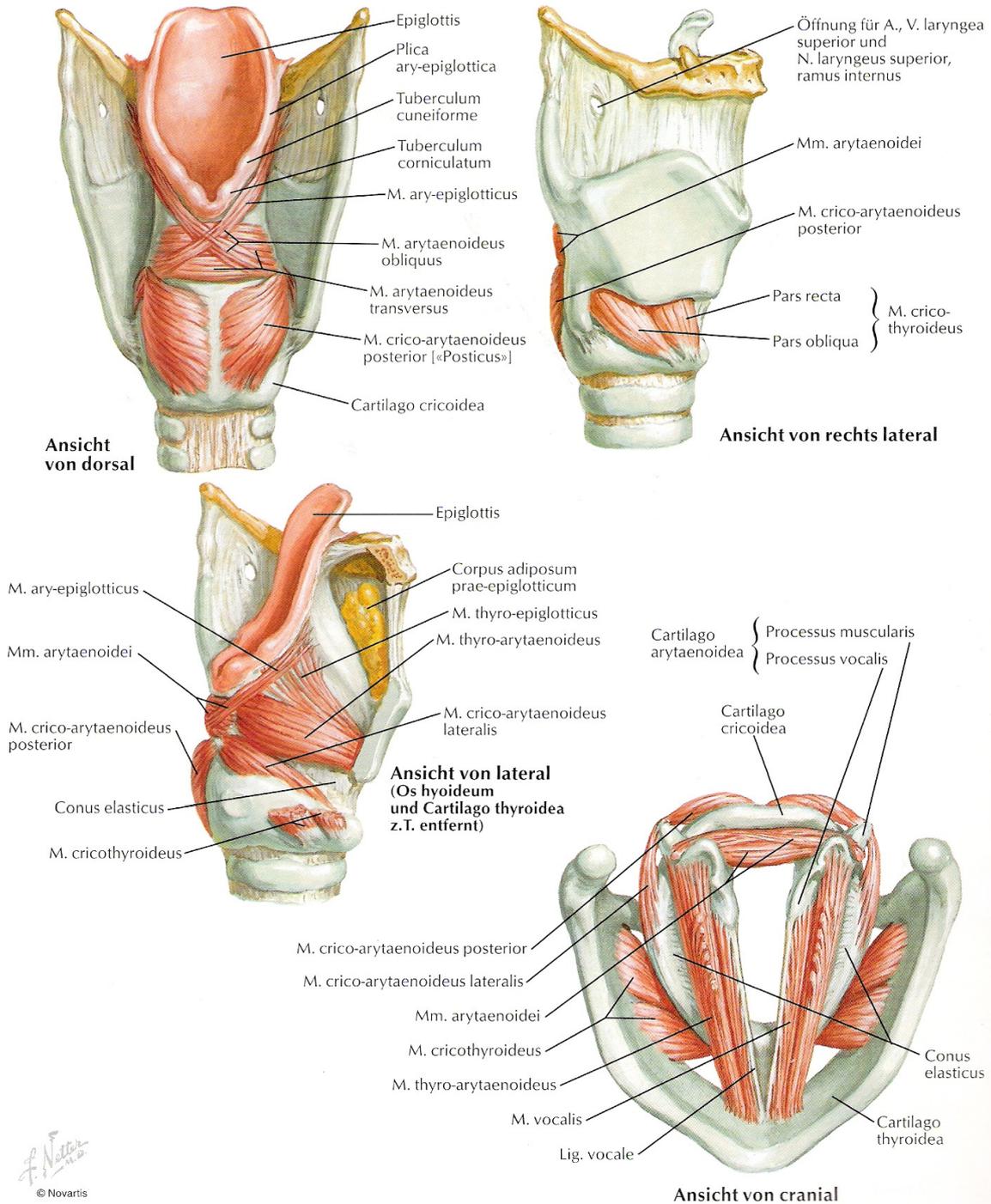


Abbildung 2: Die Muskeln des Larynx (aus Netter 1999)

1.2.1.5 Die Nerven des Larynx

Motorische Versorgung:

Der M. cricothyroideus wird vom Ramus externus des Nervus laryngeus superior innerviert.

Der N. laryngeus superior entspringt dem N. vagus cranial des Larynx.

Alle übrigen Muskeln des Kehlkopfes werden vom N. laryngeus inferior, dem Endast des Nervus laryngeus recurrens innerviert. Dieser entspringt aus dem Nervus vagus. Der N. laryngeus recurrens zieht zuerst mit dem N. vagus nach kaudal und zieht dann auf der linken Körperseite um das Lig. arteriosum, auf der rechten Körperseite um die A. subclavia wieder in Richtung Larynx nach kranial.

Sensorische Versorgung: Die Schleimhaut des kranialen Larynx einschließlich der Stimmlippen wird vom Ramus internus des N. laryngeus superior versorgt. Der Ramus internus des N. laryngeus superior durchdringt die Membrana thyreochoidea und gelangt so ins Kehlkopfinnere. Die Schleimhaut kaudal der Stimmlippen wird vom N. laryngeus inferior und ventral auch vom R. externus des N. laryngeus superior versorgt.

1.2.1.6 Die Gefäße des Larynx

Der Larynx wird über folgende zwei Arterien arteriell versorgt:

Die A. laryngea superior stammt aus der A. thyroidea superior, welche aus der A. carotis externa entspringt. Die A. laryngea superior zieht mit dem N. laryngeus superior durch die Membrana thyrochoidea in das Larynxinnere.

A. laryngea inferior stammt aus der A. thyroidea inferior, welche aus dem aus dem Truncus thyrocervicalis hervorgeht. Die A. laryngea inferior versorgt den hinteren Kehlkopf und seine Muskeln.

Der venöse Abstrom aus dem Larynx erfolgt über folgende Venen:

Über die V. laryngea superior und die Vena laryngea inferior, welche die gleichnamigen Arterien begleiten, fließt das Blut in die V. jugularis interna ab. Zum Teil wird das Blut aus dem Kehlkopf auch in den großen Venenplexus unter der Schleimhaut des Hypopharynx dorsal des Ringknorpels abgeleitet.

Der Lymphatische Abfluss erfolgt über folgende Lymphbahnen und Lymphknoten:

Der Lymphabfluss aus dem Kehlkopf kranial der Stimmlippen erfolgt zu den oberen Nodi lymphatici cervicales profundi und zu den Nodi lymphatici infrahyales. Der Lymphabfluss aus

dem Kehlkopf kaudal der Stimmlippen führt zu den Nodi lymphatici tracheales und zu den tiefen Nodi lymphatici cervicales profundi entlang der V. jugularis interna.

1.2.1.7 Das Innenrelief des Larynx

Das Innere des Kehlkopfes wird durch zwei Paar Falten in drei Etagen unterteilt. Oberhalb der Taschenfalten, den Plicae vestibulares spricht man vom Vestibulum laryngis. Zwischen den Taschenfalten und den Stimmfalten, den Plicae vocales befindet sich der Ventriculus laryngis. Zwischen den Stimmfalten befindet sich die Stimmritze, die Rima vocalis, welche ganz geschlossen werden kann. Die Stimmritze wird in zwei Anteile unterteilt: In die Pars intermembranacea, in welcher die Stimmfalte das Stimmband und den M. vocalis enthält und in die Pars intercartilaginea, in welcher die Stimmfalte den Processus vocalis des Stellknorpels enthält. Die beiden Plicae vocales werden als Gesamtheit Glottis genannt.

Unterhalb der Stimmritze befindet sich die Cavitas infraglottica.

1.2.2 Physiologie des Larynx

1.2.2.1 Der Schluckvorgang

Im Kehlkopf kreuzen sich Luftweg und Speiseweg. Der Verschluss der Stimmritze verhindert das Eindringen von Speisen und Flüssigkeiten in die unteren Luftwege beim Schlucken. Dieses ist wichtig, da bei einem solchen Eindringen eine Aspirationspneumonie ausgelöst werden könnte.

Beim Schluckvorgang wird der Kehlkopf durch die Mm. thyrohyoidei und die Pharynxmuskulatur kranialwärts in Richtung Zungengrund gezogen. Dabei drückt der präepiglottische Fettkörper die Epiglottis auf das Vestibulum laryngis. Dadurch werden die Seitenwände des Vestibulums medialwärts gepresst. Dieser Verschluss wird durch die Kontraktion der Mm. aryepiglottici und thyroarytaenoidei vervollständigt, wodurch die Stimmritze, fest verschlossen wird. Speisen und Flüssigkeiten können nun am Eingang der unteren Atemwege vorbei in die Speiseröhre geschleust werden.

1.2.2.2 Der Sprechvorgang

Der Larynx ist wichtig für das Sprechen. Ohne Phonation im Kehlkopf verfügte der Mensch nur über eine Flüstersprache. Die Phonation entsteht, indem die Stimmbänder in Schwingung versetzt werden. Dieses geschieht folgendermaßen: Zu Beginn der Ausatemphase sind die Stimmfalten geschlossen. Die Stimmbänder sind gestreckt und durch Kontraktion des M. vocalis gespannt.

Die Stimmbänder befinden sich so in Phonationsstellung. Durch den intrathorakalen expiratorischen Druck öffnet sich die Glottis kurz, dann schwingen die Stimmbänder in ihre Ausgangslage zurück. Dieser Vorgang wiederholt sich rhythmisch, wodurch der Ton entsteht.

Die Anwendung der Bauchpresse ist eine weitere Funktion des Larynx. Bei der Bauchpresse wird gegen die verschlossene Stimmritze ausgeatmet. Durch den so in den Lungen entstehenden Druck bilden die Lungen eine Art Druckpolster. Über diesem Druckpolster kann sich die thorakale und abdominale Muskulatur optimal anspannen, sodass der intraabdominelle Druck gesteigert werden kann. Dieses ist bei der Defäkation, bei Presswehen und beim Heben von schweren Gegenständen von Vorteil.

Zur ausreichenden **Belüftung der Lungen** muss sich die Stimmritze bei der Inspiration weit genug öffnen. Bei der Expiration wird die Stimmritze etwas verengt. Man nennt dies "Expirationsbremse". Sie soll einen ausreichenden Gasaustausch in der Lunge sichern.

Obenstehende Darstellung der Anatomie und Physiologie des Larynx orientiert sich an den Lehrbüchern von Drenkhahn, Zenker 1994 und Netter 1999.

1.2.3 Ätiologie des Larynxkarzinomes

In der Literatur werden einige ätiologische Faktoren für die Entstehung des Larynxkarzinoms genannt: Das Zigarettenrauchen und der regelmäßige Genuss von Alkohol, außerdem die Exposition gegenüber Asbest und Chemikalien wie Chromate, Benzol, aromatische Wasserstoffe und Nickel (Boenninghaus et al. 2000). In Indien wurden weiterhin einige Ernährungsfaktoren wie bestimmte Gemüsesorten, stark gewürzte Speisen und das Kauen von Bethelnussprodukten als Risikofaktoren für die Entstehung eines Larynxkarzinomes beschrieben (Kapil 2005).

Der Tabak-Konsum spielt zahlenmäßig die größte Rolle in der Entstehung des Larynxkarzinomes (Boenninghaus et al. 2000). Bei starken Rauchern über 40 Zigaretten pro Tag steigt die Odds-Ratio (definiertes Verhältnis zweier Odds) auf 23,1 im Vergleich zu Nichtrauchern an (Hedberg 1994). Das Risiko ist abhängig von der Menge der täglich gerauchten Zigaretten (Hedberg 1994). Nach Aufgabe des Rauchens sinkt das Erkrankungsrisiko wieder (Tuyns 1988, Zatonski 1991). Pathogenetisch wurde ein Zusammenhang von Zigarettenkonsum und Mutationen im p-53 Gen beim squamösen zelligen Karzinom des Larynx gezeigt (Ronchetti 2004). Das p-53 Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches eine entscheidende Rolle in der Kontrolle des Zell-Zyklus und in der Apoptose spielt.

Alkoholgenuss (hochprozentiger) wird vor allem für supraglottische Tumoren verantwortlich gemacht (Tuyns 1988). Die Autoren einer in Norditalien durchgeführten Fall-Kontroll-Studie schätzen, dass der Alkoholkonsum für 25% der in der Studie beobachteten Larynxkarzinomfälle verantwortlich ist (Tavani 1994). Auch hierbei ist das Risiko dosisabhängig (Muscat 1992). Man geht von einer Auslöseschwelle bei 50g Ethanol pro Tag aus. Bis 150g Ethanol pro Tag steigt das Krebsrisiko weiter an und bleibt darüber hinaus etwa unverändert hoch (Polesel 2005). Bei der Kombination von Tabak- und Alkoholgenuss wird von einem multiplikativen Risikomodell ausgegangen (Tuyns 1988).

Auch eine genetische Disposition wurde immer wieder erwogen. Diese konnte jedenfalls anhand von dermatoglyphischen Gemeinsamkeiten (Rudic 2005) oder einer besonderen Bleomycinempfindlichkeit (Szekely 2005) nicht nachgewiesen werden. Überlegt wurde auch, ob Mutationen mit verminderter Aktivität der Superoxiddismutase und der Glutathion-Peroxidase und der daraus folgende höhere Gehalt an freien Radikalen in den betroffenen Geweben ein erhöhtes Larynxkarzinomrisiko darstellen (Kalayci 2005). Mutationen im FHIT-Gen (fragile histidine triad), einem Tumorsuppressorgen, könnten in der frühen Karzinogenese bei der Entstehung von dysplastischen Veränderungen eine Rolle spielen (Yuge 2005). Polymorphismen in bestimmten Genen (z.B. CYP1A1, CYP2D6 etc.) scheinen für ein erhöhtes Larynxkarzinomrisiko verantwortlich zu sein (Gajecka 2005). Bei männlichen Patienten mit Larynx-cA wurden niedrigere Spiegel von Testosteron und IGF-1 als bei gesunden Kontrollen gefunden. Eine Somatopause mit stärkerem Abfall dieser Hormone könnte also pathogenetisch bei der Entstehung eine Rolle spielen (Jozkow 2005).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Zigarettenrauchen epidemiologisch den wichtigsten Risikofaktor darstellt (Boeninghaus et al. 2000).

1.2.4. Diagnose des Larynxkarzinomes

Symptome des Larynxkarzinomes sind Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl. Es folgt meist eine einfache Laryngoskopie, eventuell mit Probebiopsie. Das CT- ist der Laryngoskopie mit Biopsie im Tumorstaging überlegen, da die im axialen Spiral-CT erreichbare Schichtdicke von 1 mm die Invasionstiefe viel genauer zur Darstellung bringt (Barbosa 2005). Die Virtuelle Endoskopie (Spiral-CT) hat eine hohe Sensitivität bei exophytischen Läsionen und ist im Gegensatz zur Laryngoskopie auch bei Stenosen durchführbar. Allerdings ist die

Aussagekraft bei flachen Läsionen begrenzt. Ein weiterer Nachteil der virtuellen Endoskopie ist die Fehlende Möglichkeit zur Biopsieentnahme und zum Anfertigen von funktionellen Bildern.

Beim Larynxkarzinom hat sich die virtuelle Endoskopie präoperativ und als Methode zum Tumorstaging dennoch als nützlich erwiesen (Magnano 2005).

1.3 Definitionen zum Larynxkarzinom

1.3.1 TNM-Kategorien

Das Larynxkarzinom kann anhand der TNM-Klassifikation der UICC (Wittekind et al. 2002) in Stadien eingeteilt werden. Die TNM-Klassifikation bezieht sich auf drei Dimensionen, die mit den Großbuchstaben T, N und M bezeichnet werden und die für das Verhalten eines Tumors wichtig sind. Mit der TNM-Kombination sind das Stadium einer Tumorerkrankung und damit ihre Gefährlichkeit und auch ihre Behandlungsmöglichkeiten einzuschätzen. In dieser Klassifikation steht der Buchstabe T für den Primärherd. Es soll die Ausdehnung des Primärtumors beschrieben werden. Der Buchstabe N steht für Nodi lymphatici (Lymphknoten). Es soll beschrieben werden, ob und in welcher Art der Tumor bereits Lymphknotenmetastasen gesetzt hat. Der Buchstabe M steht für Fernmetastasen. Es soll beschrieben werden, ob der Tumor Fernmetastasen gestreut hat.

Diesen Buchstaben wird ein weiteres Zeichen zugefügt, welches den jeweiligen Aspekt des Tumors beschreibt. So bedeutet Tx, dass der ursprüngliche Tumor nicht beurteilt werden kann.

T0 bedeutet, dass es keinen Anhaltspunkt für einen ursprünglichen Tumor gibt. Ein Carcinoma in situ wird mit Tis beschrieben. Der Begriff Carcinoma in situ beschreibt einen Zustand, in dem entartete Zellen (Krebszellen) ihre ursprüngliche Zellschicht noch nicht verlassen haben und sich noch nicht invasiv ins umliegende Gewebe ausbreiten. Es gilt aber als Vorstufe zum invasiven Karzinom.

Die Stadien T1 bis T4 unterscheiden sich, je nach dem, ob es sich um ein supraglottisches, ein glottisches, oder ein infraglottisches Larynxkarzinom handelt.

Ein supraglottisches Larynxkarzinom ist oberhalb der Taschenbänder lokalisiert. Ein glottisches Larynxkarzinom liegt im Ventriculus laryngis, zwischen Taschenbändern und Stimmbändern.

Ein subglottisches Larynxcarzinom liegt im Bereich unterhalb des Stimmbandes bis zum unteren Ende des Ringknorpels.

1.3.1.1 Aktueller Stand der TNM-Klassifikation

Bei dem **supraglottischen Larynxkarzinom** sind die Stadien T1 bis T4 wie folgt definiert:

- T1: Der Tumor ist auf eine Stelle begrenzt und die Stimmbänder sind normal beweglich.
- T2: Der Tumor infiltriert die Mukosa von mehr als einer Stelle der Supraglottis, der Glottis oder einer Region außerhalb der Supraglottis (z.B. Mukosa des Zugengrundes, der Vallecula, der medialen Wand des Sinus piriformis), ohne dass der Larynx in seiner Beweglichkeit eingeschränkt wird.
- T3: Der Tumor ist auf den Larynx begrenzt, mit Fixation der Stimmbänder und / oder infiltriert eine der folgenden Strukturen:
Den Bereich hinter der Cartilago cricoidea, präepiglottische Gewebe, den paraglottischen Raum und/oder kleine Erosionen des Knorpels. (z.B. der inneren Rinde)
- T4a: Der Tumor durchbricht den Schildknorpel und/oder infiltriert Gewebe außerhalb des Kehlkopfes (z.B. Trachea, Weichgewebe des Halses, einschließlich des tiefen glatten Muskels der Zunge, der quergestreiften Muskulatur, der Schilddrüse oder des Ösophagus).
- T4b: Der Tumor infiltriert den paravertebralen Raum, umgibt die A. carotis, oder infiltriert mediastinale Strukturen.

Bei den **Glottistumoren** gilt folgende Definition der T1-T4 Stadien:

- T1: Der Tumor ist auf die Stimmbänder begrenzt (vordere oder hintere Kommissur kann mit betroffen sein). Normale Beweglichkeit der Stimmbänder.
- T1a: Ein Stimmband betroffen.
- T1b: Beide Stimmbänder betroffen.
- T2: Der Tumor erstreckt sich auf die Supraglottis und/oder die Infraglottis und/oder die Stimmbandbeweglichkeit ist herabgesetzt.
- T3: Der Tumor ist auf den Larynx begrenzt mit Stimmbandfixation. und/oder invadiert den paraglottischen Raum und/oder es bestehen kleine Erosionen des Schildknorpels (z.B. der inneren Rinde).

T4a: Der Tumor durchbricht den Schildknorpel und/oder infiltriert Gewebe außerhalb des Kehlkopfes (z.B. Trachea, Weichgewebe des Halses, einschließlich des tiefen glatten Muskels der Zunge, quergestreifte Muskulatur, die Schilddrüse oder den Ösophagus).

T4b: Der Tumor infiltriert den paravertebralen Raum, umgibt die A. carotis, oder infiltriert mediastinale Strukturen.

Für die **Subglottis** gilt die folgende Definition der Stadien T1-T4:

T1: Der Tumor ist auf die Subglottis beschränkt.

T2: Der Tumor erstreckt sich auf die Stimmbänder mit normaler oder herabgesetzter Stimmbandbeweglichkeit.

T3: Der Tumor ist auf den Larynx beschränkt, aber mit Fixierung der Stimmbänder.

T4a: Der Tumor infiltriert den Schildknorpel oder den Ringknorpel und/oder infiltriert Gewebe außerhalb des Larynx (z.B. Trachea, Weichgewebe des Halses, einschließlich des tiefen glatten Muskels der Zunge, quergestreifte Muskulatur, die Schilddrüse oder den Ösophagus).

T4b: Der Tumor infiltriert den paravertebralen Raum, umgibt die A. carotis, oder infiltriert mediastinale Strukturen.

Der Buchstabe N in der TNM-Klassifikation steht wie oben erwähnt für Nodi lymphatici (= Lymphknoten). Er beschreibt den Lymphknotenstatus des Patienten. Man kann in der TNM-Klassifikation also anhand des Buchstabens N mit hinzugefügtem Zeichen beschreiben, ob der Tumor bei dem betreffenden Patienten bereits Lymphknotenmetastasen gesetzt hat, oder nicht und wenn ja, wie viele. Die Definition der Kürzel werden im Folgenden vorgestellt:

Nx: Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N0: Keine Anzeichen für eine regionale Lymphknotenmetastase.

N1: Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten, welcher eine Größe von 3 cm nicht überschreitet.

N2a: Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten, welche im größten Durchmesser größer 3 cm ist, eine Größe von 6 cm aber nicht überschreitet.

N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, von denen keiner 6 cm überschreitet.

N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, von denen keiner eine Größe von 6 cm überschreitet.

N3: Metastase in einem Lymphknoten, der eine Größe von 6 cm überschreitet.

Der Buchstabe M steht wie oben erwähnt für Fernmetastasen. Anhand der dem M hinzugefügten Zeichen, kann man also beschreiben, ob der Tumor Fernmetastasen gesetzt hat.

Folgende Definition wurde hierbei festgelegt:

Mx: Fernmetastase kann nicht beurteilt werden.

M0: Kein Anhalt für eine Fernmetastase.

M1: Fernmetastase vorhanden.

Nun werden die TNM-Stadien noch in Stadien I-IV unterteilt.

Stadium 0: Tis N0 M0, d.h. Carzinoma in situ ohne Lymphknotenmetastasen und ohne Fernmetastasen.

Stadium I: T1 N0 M0, d.h. der für T1 beschriebene Zustand (siehe oben), ohne Lymphknotenmetastasen und ohne Fernmetastasen.

Stadium II: T2 N0 M0.

Stadium III: T3 N0 M0 oder T1 N1 M0 oder T2 N1 M0 oder T3 N1 M0, d.h. jeder dieser durch die TNM-Klassifikation ausgedrückten Zustände wird als Stadium III bezeichnet.

Stadium IV A: T4a N0 M0 oder T4a N1 M0 oder T1 N2 M0 oder T2 N2 M0 oder T3 N2 M0 oder T4a N2 M0.

Stadium IV B: T4b jedes N M0 oder jedes T N3 M0.

Stadium IV C: jedes T, jedes N M1.

1.3.1.2 Unterschiede zu früheren Ausgaben der TNM-Klassifikation:

Die TNM-Klassifikation wurde in einer zweiten, dritten (Harmer 1978), vierten (Hermanek et al. 1992), fünften (Wittekind et al. 1997) und sechsten Auflage (Wittekind et al. 2002) immer wieder überarbeitet und weiterentwickelt. Damit man die Stadien auch über die Jahre hinweg miteinander vergleichen kann, ist es wichtig diese Änderungen zu kennen. Seit der dritten Auflage (1978) haben sich die T1-T4 Hauptklassen nicht geändert. Es wurden allerdings verschiedentlich Unterklassen z.B. T1a und T1b unterschieden und abgeschafft. Auch bei den N-Kategorien wurden Unterklassen eingeführt. Die Hauptkategorien haben sich auch hier nicht geändert. In folgender Betrachtung wird nur auf Hauptkategorien eingegangen, daher können die TNM-Kategorien hier Zeitraumübergreifend verglichen werden.

1.3.2 Pathologische Beurteilung

Der Malignitätsgrad der entarteten Zellen wird anhand histologischer und zytologischer Kriterien bestimmt. Dazu zählen zum Beispiel Kernatypien und die Mitosezahl. Die Mitosezahl berechnet sich aus Zellteilungen pro Gesichtsfeld in einer festgelegten Vergrößerung. Der Malignitätsgrad der Tumorzellen korreliert mit der Prognose, weshalb er für den Kliniker wichtig sein kann. Auch dieser histologische Zustand der Zellen wird anhand einer Klassifikation in Schweregrade eingeteilt (Böcker et al., 2001). Man unterscheidet hierbei:

- Gx: Der histologische Zustand kann nicht beurteilt werden.
- G1: Vorliegen gut differenzierter Zellen.
- G2: Vorliegen mäßig differenzierter Zellen.
- G3: Vorliegen kaum oder nicht differenzierter Zellen.

Postoperativ ist es außerdem wichtig zu wissen ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Dazu wird das Resektat vom Pathologen bezüglich der Schnittränder beurteilt. Man unterscheidet hier drei Zustände:

- R0: Der Tumor wurde makroskopisch (mit bloßem Auge beurteilt) und mikroskopisch im gesunden Gewebe entfernt. Das bedeutet dass sich am Schnittrand des Resektates auch mikroskopisch keine Tumorzellen finden.
- R1: Der Tumor wurde zwar makroskopisch im gesunden Gewebe entfernt, mikroskopisch sieht

man aber, dass sich am Schnitttrand des Resektates noch Tumorzellen befinden, der Tumor also nicht vollständig entfernt wurde.

R2: Man sieht schon makroskopisch, dass der Tumor nicht im gesunden Gewebe entfernt wurde.

Generell gilt: Je vollständiger der Tumor entfernt wurde, sodass im Idealfall also mikroskopisch keine Tumorzellen an den Resektionsrändern verbleiben, desto geringer ist das Risiko für ein Lokalrezidiv. Dies konnte auch für die Inzidenz eines Rückfalls nach supracricoidaler Laryngektomie gezeigt werden (Gallo 2004).

1.3.3. Das Larynxkarzinom im Krankheitsverlauf

Wie schon seit mehr als 100 Jahren beschrieben (Crile 1906), infiltrieren bei weiter wachsendem Primärherd disseminierende Tumorzellen in die regionären Lymphknoten und migrieren in die Metastasenorgane.

Im weiteren Verlauf treten bei an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten mit zunehmender Größe des Primärherdes besondere Probleme auf:

Durch Zerstörung des Kehlkopfes direkt durch den Tumor oder therapiebedingt durch eine radikale operative Therapie oder eine Radiotherapie kommt es zu einem Verlust von Kehlkopffunktionen. Bei Tumoren der Hypopharynx- und Larynxregion sinkt die Lebensqualität der Betroffenen durch den Verlust der Sprechfähigkeit und der Schluckfähigkeit (Fang 2005).

Die schlimmste Komplikation ist natürlich das Versterben des Patienten. Die Überlebenschancen hängen unter anderem von der Lokalisation des Tumors und von seinem Status als Erst- oder Zweittumor ab (Bhattacharyya 2005).

Zur besseren Therapieplanung sind außer dem Tumorstadium weitere Prognoseparameter interessant, welche eine Vorhersage über den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf erlauben. Dichte Langerhanszellinfiltration im Biopsat des Tumorgewebes spricht prognostisch für einen milderen Verlauf mit durchschnittlich längerem Überleben, weniger lokoregionale Rezidive und weniger Lymphknotenmetastasen. Dies kann eine Hilfe bei der Entscheidung zur Notwendigkeit einer sog. Neck Dissection (operative Lymphknotenentfernung im Halsbereich) darstellen (Yilmaz 2005). Maspin ist das Produkt eines Tumor-Suppressor-Gens. Die Maspin-Expression in den Zellkernen der Tumorzellen des Larynxkarzinoms scheint ein Prognosefaktor für eine niedrigere Rückfallquote und ein längeres krankheitsfreies Überleben zu sein (Marioni 2005).

Auch die Expression des Vascular Endothelial Growth Faktor im Tumorgewebe hat einen Einfluss auf die Prognose. Die Expression von VEGF hängt unabhängig von einer Hypoxie im Tumorgewebe mit der Tumorangiogenese zusammen, welche für eine bessere Durchblutung des Tumors sorgt und somit für eine schlechtere Prognose steht (Kyzas 2005). Eine Korrelation der tumorassoziierten Gewebeeosinophilie mit der Prognose des laryngealen Plattenepithelkarzinoms konnte nicht bestätigt werden. Vielmehr besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der tumorassoziierten Gewebeeosinophilie (Ercan 2005). Entgegen den Erwartungen scheint in einer neuen Studie das Alter der Patienten die Prognose nicht beeinflusst zu haben. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Larynx und Oropharynx, welche mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden, war das Outcome bezüglich des Überlebens, der lokalen Komplikationen und der Langzeitkomplikationen der unter 40 jährigen nicht anders als das der über 40 jährigen (Gilroy 2005).

Auch bestimmte Verhaltensweisen der Patienten haben Einfluss auf die Prognose.

Das Trinken von mehr als vier alkoholischen Getränken pro Tag, starkes Rauchen und 30 Tage Verzögerung zwischen dem Auftreten von ersten Symptomen und dem Gang zum Arzt gehen signifikant mit dem Vorliegen eines fortgeschritteneren Tumors einher (Brouha 2005). Je kleiner der Primärherd bei Diagnosestellung ist, umso wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines N0-Status, welcher eine günstigere Prognose aufweist. Hoher Alkohol- und Nikotinkonsum erhöhen außerdem das Risiko eines Zweitmalignoms. Dieses geht mit einem ungünstigeren Langzeitoutcome einher. Obwohl alte und junge Menschen mit Hals-Kopf-Karzinom verschiedene Coping-Strategien benutzen, gibt dies keinen Anhalt für Unterschiede in der resultierenden Lebensqualität QoL (Quality of Life). In beiden Gruppen war Vermeidungscoping mit mehr depressiven Symptomen und schlechterer QOL verbunden (Derks 2005).

Die Bereitschaft zum Aufsuchen eines Arztes ist ein weiterer wichtiger Faktor. Bei Patienten, die aus einem völlig anderen Grund zum Arzt gehen und bei dieser Gelegenheit das Karzinom entdeckt wird, ist das Risiko sich bereits in einem fortgeschrittenerem Stadium zu befinden erhöht (Tromp 2005).

1.4 Stadiengerechte Behandlung des Larynxkarzinomes

1.4.1 Allgemeine Bemerkungen zur Behandlung des Larynxkarzinomes

Generell stehen wie bei jeder Tumorerkrankung auch bei der Therapie des Larynxkarzinomes Chemotherapie, Strahlentherapie und verschiedene invasive Eingriffe zur Verfügung, welche auch miteinander kombiniert werden können. Die Kunst hierbei ist, aus der Fülle an verschiedenen Therapieoptionen für eine gegebene Situation jeweils diejenige zur Anwendung zu bringen, welche im Sinne der evidenzbasierten Medizin den größten Nutzen bringt. Die Therapieoptionen unterscheiden sich an Radikalität und damit an Sicherheit, aber auch in ihrem Nebenwirkungsspektrum. Dabei gilt meist, dass die invasivere Methode auch die schwerwiegenderen Nebenwirkungen aufweist. Allerdings kann auch die Radiotherapie als nichtinvasive Methode Komplikationen wie Chondro-, Osteo- und Weichgeweberadionekrose mit sich bringen. Es gibt allerdings Ansätze diese mittels Überdruck-Sauerstoffbehandlung in den Griff zu bekommen (Narozny 2005).

Die Chemotherapie spielt bis heute bei der Therapie des Larynxkarzinomes nur eine untergeordnete Rolle.

Zur optimalen Therapieplanung müssen Sicherheit und in Kauf genommene Nebenwirkungen gegeneinander abgewogen werden. Zu diesem Zweck wurden und werden viele Studien durchgeführt und veröffentlicht. Eindeutige Vorteile bestimmter Therapieoptionen gegenüber anderen können oft gar nicht gefunden werden (Mendenhall 2004), (Sessions 2005).

Zur Erleichterung für die klinisch tätigen Ärzte veröffentlicht die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinien, in denen nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen für jedes Stadium des Larynxkarzinomes eine bestimmte therapeutische Strategie auf der Basis der Literatur empfohlen wird.

Generell wird bei Operationen am Larynx nasotracheal intubiert. Von wenigen speziellen Situationen abgesehen ist dies eine sichere alternative, welche die routinemäßige Tracheostomie überflüssig macht (Mishra 2005).

1.4.2 Chirurgische Behandlung des Larynxkarzinomes

Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung des Larynxkarzinomes: Die Laserchirurgische Resektion des Tumors, die klassische Larynxteilresektion von außen und die totale Laryngektomie. Bei Befall der Hals-Lymphknoten, z.B. des sog. Delphischen Lymphknoten (Luna-Oritz 2005), muss zusätzlich eine Neck Dissection durchgeführt werden. Hierbei werden in bestimmten Teilen des Halsbereiches die Lymphknoten entfernt.

1.4.2.1. Laserchirurgische Resektion

Die Laserchirurgische Resektion ist eine Operationsmethode, bei welcher der Tumor mittels eines CO₂-Lasers reseziert wird. Dieses erfolgt transoral-endoskopisch, sodass der Larynx nicht eröffnet werden muss.

Die Vorteile gegenüber der offenen Larynxchirurgie bestehen vor allem in einer geringeren Einschränkung der postoperativen Kehlkopffunktionen (Steiner 2004). So ist meist keine Tracheotomie nötig, Schluckstörungen und Aspirationen sind seltener. Die Schnittfläche im Operationsgebiet wird durch den Laser gleichzeitig koaguliert. Daher kommt es weniger zu intraoperativen Blutungen, was das Operieren übersichtlicher macht. Postoperativ ist gegebenenfalls eine Nachresektion bei einer Kontrolllaryngoskopie leicht möglich. Die Möglichkeit einer laserchirurgisch-endoskopischen Operation ist abhängig von der Größe und der Lage des Tumors, wobei dieser mit dem Laryngoskop einstellbar sein sollte.

Das Risiko eines Laserchirurgisch-endoskopischen Eingriffes besteht in einer unvollständigen Entfernung des Tumors mit erhöhter Rezidivgefahr. Allerdings besteht gegenüber Radiotherapie oder konventioneller Larynxteilresektion im Falle eines Rezidivs eine größere Anzahl von Möglichkeiten zur weiteren Therapie (Bocciolini 2005).

1.4.2.2. klassische Larynxteilresektion von außen

In bestimmten Fällen müssen Larynxtumoren mittels Hautschnitt von außen entfernt werden und ein Teil des Larynx muss mitreseziert werden. Dies ist der Fall, wenn sich der Operateur mit dem Laryngoskop keinen ausreichenden Überblick über das Kehlkopffinnere und den Tumor verschaffen kann. Auch eine zu große Ausdehnung oder Eindringtiefe macht oft ein klassisches Verfahren erforderlich. Je nach Lage und Ausdehnung des Tumors werden dabei unterschiedliche Bereiche des Larynx entfernt.

Mögliche Komplikationen der klassischen Larynxteilresektion von außen sind Blutungen im Operationsgebiet und Austritt von Luft durch die Operationswunde in die Halsweichteile.

Außerdem ist das Risiko für die Entwicklung einer Chondritis bei nachfolgender Radiotherapie erhöht (Lim 2005). Gegenüber der totalen Laryngektomie sind längere Liegedauer und verspätete Rückkehr der physiologischen Funktionen von Nachteil (Akbas 2005). Im Vergleich mit der endoskopischen Laserchirurgie spielen besonders die größere Stimmfähigkeitseinbuße und die größere Aspirationsgefahr eine Rolle. Die Aspirationsgefahr ist umso größer, je ausgedehnter der Larynx reseziert worden ist.

Das klassische Verfahren bietet andererseits die Möglichkeit eines radikaleren Vorgehens und damit aus onkologischer Sicht eine bessere Möglichkeit der kompletten Tumorentfernung.

1.4.2.3. Laryngektomie

Die Laryngektomie ist ein Verfahren, bei dem der gesamte Kehlkopf entfernt wird. Das freie Trachealende wird hierbei mittels Tracheostoma durch die Haut ausgeleitet. Der entscheidende Vorteil der Methode besteht in der maximalen Sicherheit, was die vollständige lokale Tumorentfernung betrifft. Nach Verschluss des Pharynxlumens können allerdings Fistelbildungen auftreten.

Indiziert ist dieses Vorgehen wenn sich der Tumor für eine Teilresektion bereits zu sehr ausgedehnt hat. Auch wenn Alter und Allgemeinzustand des Patienten bei Teilresektion eine erhöhte Aspirationsgefahr vermuten lassen, ist eine Laryngektomie indiziert. Durch völlige Unabhängigkeit von Speise- und Atemwegen ist postoperativ eine Aspiration ausgeschlossen.

Bei Wiederauftreten nach erfolgloser Chemo- und Radiotherapie muss die Laryngektomie notfallmäßig als „salvage surgery“ durchgeführt werden (Weber 2004). Solche Patienten entwickelten öfter postoperative Komplikationen wie Wundheilungsstörung oder pharyngokutane Fisteln als primär total Laryngektomierte Patienten (Ganly 2005). In einer Studie mit 34 Patienten wird die CO₂-Laser Behandlung wegen der besseren funktionellen Ergebnisse gegenüber der „salvage laryngectomy“ auch für fortgeschrittene Rezidiv-Tumoren empfohlen, wenn diese von einem Chirurgen mit sehr viel Erfahrung in dieser Methode durchgeführt wird (Steiner 2004).

Die vorangegangene Darstellung der chirurgischen Therapie des Larynxkarzinoms orientiert sich am Lehrbuch: „Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie“ herausgegeben von Jürgen Strutz und Wolf Mann (Bronkowsky, Strutz 2001).

1.5 Daten des Tumorregisters München

Das Tumorregister München (TRM) ist Teil des Tumorzentrums München (TZM) und erfasst seit 1978 Daten.

Über die Jahre konnten immer mehr Einrichtungen für die Datenerfassung gewonnen werden, so dass heute „alle stationären Einrichtungen der Stadt München (Bevölkerung ca. 1,3 Mio.) und der anliegenden Landkreise (Bevölkerung ca. 1 Mio.)“ (Internetauftritt des TRM: www.tumorregister-muenchen.de) an der Datenerhebung beteiligt sind.

Die im TRM verfügbaren Daten zum Larynxkarzinom sind in einem Datenformular zusammengestellt, welches im Anhang zu finden ist. Zum Teil wird dieses Formular verwendet, zum Teil werden die Daten aus Arztbriefen exzerpiert. Außerdem werden systematisch alle Leichenschauscheine in das TRM eingearbeitet, so dass das Überleben flächendeckend erfasst wird.

Die behandelnden Ärzte und Radiologen sind aufgefordert auch die Prognosefaktoren (TNM-Kategorien, etc.) aufzuzeichnen. Die Daten werden unter der vollständigen Patientenidentifikation mit Adresse gespeichert, um eine Mehrfachregistrierung zu vermeiden und eine Langzeitbeobachtung über eventuell mehrere stationäre und ambulante Einrichtungen zu ermöglichen. Dieses erfordert den Namen, Vornamen und das Geburtsdatum. Darüber hinaus erhält jeder Patient eine laufende Nummer im TRM. Aufgrund dieser Gegebenheiten kann das Tumorregister München Daten zum Langzeitoutcome berechnen. Diese werden regelmäßig in Jahresberichten des Tumorregisters München und im Internet präsentiert. Daten zur tumorspezifischen Diagnostik stehen momentan noch nicht zur Verfügung.

1.6 Fragestellung der Arbeit:

Wie in der Einleitung erwähnt, zeigen die Daten des Krebsregisters München zum Larynxkarzinom, die seit 1978 verfügbar sind, eine signifikante Verschlechterung des Überlebens.

Das Ziel der Arbeit ist es, durch eine differenzierte Analyse der verfügbaren Daten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern, mögliche Ursachen der Verschlechterung der Überlebens abzuklären. Dafür sind folgende Fragen zu beantworten:

1. Das Stadium des Larynxkarzinoms bestimmt letztlich die Prognose. Hat sich die Verteilung der Prognosefaktoren wie z.B. das Stadium im Verlauf der Zeit verändert?

2. Mit der Laserchirurgie ist ein neues Verfahren eingeführt worden. Gibt es einen Zusammenhang des Outcomes mit der Behandlungsmethode?

3. Der Einflussfaktor Operateur wird immer wieder in der Literatur hinterfragt. Gibt es eine Abhängigkeit des Überlebens von Operationsvolumen durch die Erfahrung der Operateure?

4. Die Beantwortung dieser Fragen erfordert differenzierte Daten, die in Bezug auf den Operateur auch nacherhoben wurden. Reicht die verfügbare Datenqualität für die Bearbeitung der Fragestellung aus?

Das methodische Vorgehen, die erzielten Ergebnisse und deren Aussagekraft werden in den folgenden Kapiteln dargelegt.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenauswahl des Tumorregisters München

Das Tumorregister München stellte eine Liste aller seit 1978 erfassten und in der HNO-Klinik Großhadern behandelten Larynxkarzinompatienten zur Verfügung.

Vom Tumorregister werden folgende Merkmale zur Charakterisierung der einzelnen Patienten erfasst und bereitgestellt:

Das Geburtsdatum,
das Diagnosedatum
die TNM-Kategorien bei Diagnosestellung,
das histologische Grading,
die Lokalisation des Tumors,
das Auftreten von Rezidiven,
das Datum der Operation,
das Follow-Up und
im Falle des Versterbens das Todesdatum.

Die Anzahl der so erfassten Patienten belief sich auf 1212 in der HNO-Klinik Großhadern zwischen 1978 und 2003 behandelten Larynxkarzinompatienten.

2.2 Nacherhebung aus OP-Büchern

Ausgehend von der oben erwähnten Liste des Tumorregisters München wurden die Operationsbücher der Jahre 1978 bis 2003 der HNO-Klinik Großhadern nach diesen Patienten durchgesehen. Die obige Liste wurde bei den so gefundenen Patienten um folgende Daten aus dem OP-Buch erweitert:

Erster und zweiter Operateur und
Operationsmethode.

Diese Nacherhebung bildet die Grundlage für die Berechnung eines Zusammenhanges zwischen dem Operateur und dem Outcome beziehungsweise der Operationsmethode und dem Outcome.

Es wurden von den in der Liste aufgeführten 1212 Patienten 632 in den OP-Büchern gefunden!

2.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Verfahren werden zur Deskription der umfangreichen Daten verwendet. Zum einen werden die Verteilungen der einzelnen Merkmale aufbereitet. Für die Deskription und die multivariate Analyse wird das Alter in vier Klassen eingeteilt, wobei die Klassengrenzen so gewählt werden, dass eine vergleichbare Besetzung erreicht wird.

Die univariate statistische Analyse beinhaltet beim Alter die Lagemaße, wie den Altersmittelwert und den Median, die Streuung, die Spannweite, die Standardabweichung und den 1. und 3. Quartil.

Zusätzlich werden für Vergleiche der Erkrankungshäufigkeiten auch altersstandardisierte Raten verwendet. Wegen der Abhängigkeit der Altersverteilung von der Bevölkerungsstruktur und ihren zeitlichen Veränderungen werden die altersspezifischen Häufigkeiten für eine Standardbevölkerung berechnet. Geläufig sind der Weltstandard, der Europastandard und der Standard bezogen auf die BRD.

Die Lokalisation wird unterteilt in „Karzinome der Epiglottis“, „Karzinome der Glottis“ und „Karzinome der Subglottis“. Bei der TNM-Kategorisierung stellt sich das Problem der fehlenden Werte. Es wird deshalb eine Kombination aus den verfügbaren Daten zum klinischen TNM und dem pathologischen TNM verwendet, d.h. falls die pTNM fehlt wird mit dem cTNM gerechnet.

Die Operateure werden fünf Gruppen zugeteilt:

Der Gruppe 1 werden Operateure zugeordnet, die im untersuchten Zeitraum mehr als 40mal als Erstoperateur genannt wurden.

Die Operateure der Gruppe 2 wurden 24-36mal,

die der Gruppe 3 wurden 13-23mal,

die der Gruppe 4 wurden 8-11mal,

die der Gruppe 5 wurden 1-7mal als Erstoperateure genannt.

Die Häufigkeit der Erwähnung als Erstoperateur steht dabei für die Spezialisierung eines Chirurgen.

Die Gruppen wurden so gewählt, dass insgesamt jede Gruppe ca. 20% der Patienten operiert hat, also eine vergleichbare Besetzung resultiert. Die Zusammenhänge zwischen Merkmalen sind in Abhängigkeit vom Skalenniveau der Merkmale zu analysieren.

Kategoriale Daten, wie zum Beispiel Geschlecht, TNM-Kategorien und Grading werden mit dem χ^2 -Test analysiert. Kontinuierliche Daten wie das Alter werden in den Untergruppen mit dem t-Test verglichen. Die Überlebensdaten werden mit der Kaplan-Meier-Methode aufbereitet. Bei

den Überlebensraten ist zwischen Aufbereitungen zum Gesamtüberleben und zum selektiven Überleben zu unterscheiden. Beim Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, auch die tumorunabhängigen. Beim selektiven Überleben wird das beobachtete Überleben in Relation zum erwarteten Überleben gesetzt, wobei das erwartete Überleben für eine bezüglich Geschlecht und Alter identisch zusammengesetzte Kohorte der Normalbevölkerung berechnet wird. Unterschiedliche Gruppen werden mit dem Logrank-Test verglichen. Dies sind ein- und zweidimensionale Analysen. Zur Beurteilung der vielseitigen Abhängigkeiten einschließlich des Einflusses der Operateure sind multivariate Analysen erforderlich. Dafür wird das Cox-Modell eingesetzt. Die Zielvariable ist bei diesem Regressionsverfahren das Überleben. Es wird analysiert, welche der verschiedenen Einflussfaktoren bei simultaner Betrachtung einen relevanten Einfluss auf das Überleben haben. Die Voraussetzung des Cox-Modells, nämlich proportionale Hazard-Ratios für die angesprochenen verschiedenen Einflussfaktoren, die den sich nicht überschneidenden Überlebenskurven entsprechen, ist für die wichtigen Faktoren gegeben. Die statistische Analyse folgt damit in wesentlichen Teilen dem klassischen Vorgehen beim Vergleich von Untergruppen, die sich aufgrund der Zeit, der Behandlung, des Stadiums oder der Operateure ergeben.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie des Larynxkarzinoms

3.1.1 Alter, Geschlecht, Inzidenz und deren Trend

Das Krebsregister Saarland (Internetauftritt: www.krebsregister.saarland.de) legt seit mehr als 30 Jahren bevölkerungsbezogene Daten zur Epidemiologie des Larynxkarzinomes in Deutschland vor. Im Saarland wird eine Bevölkerung von 1.068.703 (518.228 Männer und 550.475 Frauen) erfasst. Das Krebsregister Saarland begann 1967 mit der Registrierungstätigkeit.

Anhand der Daten aus dem Krebsregister Saarland sollen im Folgenden Alter und Geschlecht der Patienten und die Inzidenz des Larynxkarzinomes, heute und im Trend betrachtet werden.

Alter und Geschlecht:

Das Larynxkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. Bis zum 25. Lebensjahr wurde im Saarland noch kein Erkrankungsfall beobachtet.

Bei den Männern beträgt die Inzidenz in der Altersgruppe von 30-34 Jahren 0,8 / 100.000 und steigt in der Altersgruppe von 40-44 Jahren auf 7,8 / 100.000 an. Dieser Anstieg setzt sich weiter fort: In der Altersgruppe von 50-54 Jahren liegt die Inzidenz bei 20,5 und in der Altersgruppe von 60-64 Jahren bei 33,4. Es zeigt sich, dass das Larynxkarzinom bei den Männern seinen Altersgipfel mit einer Inzidenz von 39,1 in der Altersgruppe 70-74 Jahre erreicht. In höherem Alter sinkt die Inzidenz wieder.

Die Inzidenz des Larynxkarzinoms bei Männern aller Altersklassen, also die rohe Inzidenzrate, beträgt 11,1 / 100 000.

In den Jahren 1980 – 2000 hatte das Larynxkarzinom zu 1,09 % Anteil an allen Krebserkrankungen insgesamt. Es war Ursache von 1,02 % der durch Krebs verursachten Todesfälle.

Altersgruppe	Männer			Frauen		
	Saarland		SEER	Saarland		SEER
	Inzidenz	%	Inzidenz	Inzidenz	%	Inzidenz
25-29	0	0	0	0,2	1,5	0
30-34	0,8	0,6	0	0,1	0,7	0
35-39	1,7	1,2	0,5	0,3	1,5	0
40-44	7,8	5,2	2,3	0,9	5,1	0,8
45-49	13,5	8,7	4,3	2,4	13,2	1,4
50-54	20,5	12,6	10,0	2,6	14	2,5
55-59	29,1	17,3	16,9	1,9	11	3,5
60-64	33,4	16,8	24,4	1,9	10,3	6,5
65-69	35,6	13,8	31,6	3,2	15,4	7,1
70-74	39,1	11,5	36,2	2,8	12,5	7,0
75-79	38	7,5	32,8	2,3	8,1	6,2
80-84	32,8	3,5	30,0	1,9	4,4	4,8
85 u.m.	22,6	1,4	22,8	1,4	2,2	3,5
0 – 85 u.m.	11,1	100		1,2	100	

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Patienten mit Larynxkarzinom (SEER und Saarland)

Bei den Frauen sind die Inzidenzzahlen viel niedriger. Die altersspezifische Inzidenz zeigt eine vergleichbare Verteilung, allerdings bei entsprechend geringerer Häufigkeit, nämlich bei etwa 10% der Männer. Das Geschlechterverhältnis beträgt $11,1 / 1,2 = 9,25$.

In den Jahren von 1980 bis 2000 wurden 1201 Männer und 136 Frauen registriert. Das entspricht einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 11,2 beziehungsweise 1,1 (rohe Inzidenz) bzw. altersstandardisiert von 11,1 bzw. 1,2. Die höchste Inzidenzrate lag bei 70-74 Jahren bzw. 65-69 Jahren. Die Männer waren 1998-2000 bei Diagnosestellung im Mittel 63 Jahre, die Frauen 70 Jahre alt (www.krebsregister.saarland.de/publikationen/PDF/Krebs_im_Saarland.de).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Larynxkarzinom typischerweise eine Erkrankung des älteren Mannes ist.

Zeittrend:

Im Folgenden soll betrachtet werden, ob die Inzidenz des Larynxkarzinoms im Saarland einen Zeittrend erkennen lässt. Wegen der geringen Häufigkeit des Larynxkarzinoms bei Frauen beschränken sich die folgenden Beobachtungen auf die Inzidenz bei Männern. Abbildung 3 zeigt eine Zeitreihe der altersstandardisierten Inzidenzrate für das Larynxkarzinom der männlichen Saarländer Bevölkerung bezogen auf die Europa-Standardbevölkerung. Man kann keinen eindeutigen Trend der Inzidenzen erkennen. Betrachtet man die Inzidenz des Jahres 1999 von 10,9 pro hunderttausend als Ausreißer, so könnte man vielleicht seit 1996 einen Abwärtstrend annehmen.

Es ist allerdings zum jetzigen Zeitpunkt noch zu früh eine endgültige Bewertung der etwas niedrigeren Inzidenzen der Jahre 1996, 1997, 1998 und 2000 im Sinne eines Abwärtstrends zu treffen.

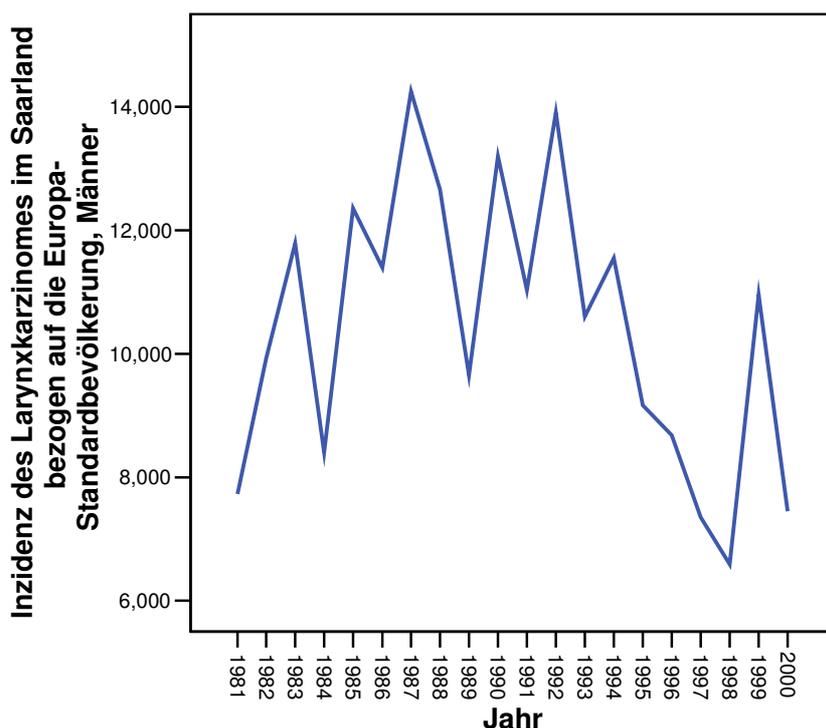


Abbildung 4: Zeitreihe der altersstandardisierten Inzidenzrate für das Larynxkarzinom der männlichen saarländer Bevölkerung, bezogen auf die Europa-Standardbevölkerung

3.1.2 SEER, USA:

Die in der folgenden Betrachtung verarbeiteten Daten entstammen dem SEER (Surveillance, Epidemiology, Endresult)-Tumorregister (Internetauftritt: www.seer.cancer.gov). Dieses bietet einen guten Überblick über Inzidenzen von Tumorerkrankungen in den USA, denn es erfasst heute bereits 26 % der amerikanischen Bevölkerung in 15 Staaten.

Die Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms betrug im Jahre 2000 in den USA 7,2 pro hunderttausend Einwohner (altersstandartisiert, USA-Standard) bei den Männern, alle ethnischen Zugehörigkeiten zusammengenommen. Damit hat sich die Inzidenz seit den achtziger Jahren verringert. Während die Inzidenz des Larynxkarzinoms bei den amerikanischen Männern in den achtziger Jahren bei zwischen 8,9 und 9,9 pro hunderttausend Einwohner lag, lag die Inzidenz in den neunziger Jahren zwischen 6,7 und 9,2 pro hunderttausend Einwohner. Was das Alter betrifft so wurde in den Jahren 1996-2000 bei 2,2 pro hunderttausend Einwohnern unter 65 Jahren ein invasives Larynxkarzinom diagnostiziert. Von hunderttausend Einwohnern über 65 Jahren wurde bei 17,5 ein invasives Larynxkarzinom diagnostiziert (alle ethnischen Zugehörigkeiten und beide Geschlechter zusammengenommen). Die Inzidenz ist also in der Gruppe der über 65jährigen nahezu achtmal so groß, wie in der Gruppe unter 65 Jahren.

Betrachtet man die altersspezifische Inzidenzrate, so sieht man, dass in den Gruppen bis zum 34. Lebensjahr die Inzidenz des Larynxkarzinomes gleich Null ist. In der Gruppe von 35-39 Jahren ist die Inzidenz 0,5 pro hunderttausend Einwohner und Jahr. Sie steigt dann auf 21,1 pro hunderttausend Einwohner und Jahr in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre an und sinkt dann wieder bis auf 9,5 pro hunderttausend Einwohner und Jahr in der Altersgruppe über 85 Jahre ab.

In Tabelle 1 sind die altersspezifischen Inzidenzraten der USA mit denen des Saarlandes zum Vergleich aufbereitet.

Geschlecht:

Das Geschlecht zeigt bei der Inzidenz des invasiven Larynxkarzinomes in den USA eine bedeutende Rolle: So lag die altersadaptierte Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms in den achtziger Jahren für Männer zwischen 8,9 und 9,9 pro hunderttausend Einwohner. Für Frauen lag die Inzidenz in den achtziger Jahren zwischen 1,6 und 2,0. In den neunziger Jahren beliefen sich die Inzidenzen auf 6,7 bis 9,2 für Männer und 1,5 bis 1,9 für Frauen. Das bedeutet, dass die

Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms in den USA für Männer in diesem Zeitraum etwa fünfmal so hoch war, wie für Frauen.

Zeittrend:

Der Zeittrend ist anhand des SEER-Krebsregisters wegen der großen Bezugsbevölkerung von 77.402.000 Mio. leichter zu beurteilen als anhand des Krebsregisters Saarland. Der Trend zeigt eine Abnahme der Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms in den USA in den letzten Jahren. Alle ethnischen Zugehörigkeiten und beide Geschlechter zusammengenommen, zeigt sich in der Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms ein Annual Percent of Change (APC) von -2,4 für die Jahre 1988-2000. Dies bedeutet, dass die Inzidenz in diesem Zeitraum um 2,4% pro Jahr zurückgegangen ist. Für den Zeitraum 1975-1988 war der APC 0,0, was eine unveränderte Inzidenz bedeutet. Nach Geschlechtern aufgeteilt waren dies für die Männer ein APC von -0,3 für den Zeitraum 1975-1988 und ein APC von -2,7 für den Zeitraum 1988-2001. Das heißt, zwischen 1975-1988 ließ sich ein schwacher Rückgang der Inzidenz des invasiven Larynxkarzinoms bei Männern beobachten. Im Zeitraum zwischen 1988-2001 war dieser Rückgang der Inzidenz deutlicher. In der Abbildung 4 ist dies graphisch dargestellt.

Für Frauen betrug der APC 1,8 für den Zeitraum 1975-1988 und -1,6 für den Zeitraum 1988-2001. Das bedeutet, dass die Inzidenz bei den Frauen zwischen 1975 und 1988 ansteigen war. Seit 1988 sinkt sie durchschnittlich wieder. Der Abwärtstrend der Inzidenz des Larynxkarzinoms wird in einer groß angelegten Analyse der SEER-Daten bestätigt (Carvalho 2005).

Diese Veränderungen der Inzidenz des invasiven Larynxkarzinomes in den USA könnten im Zusammenhang mit dem Veränderten Rauchverhalten der US-Amerikaner seit den gesetzlichen Beschränkungen des Tabakkonsums liegen. In der gleichen Zeit lag der APC für das kleinzellige Lungen- und Bronchialkarzinom bei weißen Männern bei -3,4%. Außer der Inzidenz des Larynxkarzinoms sank 1992-2001 in den USA generell die von SEER erfasste Inzidenz der alkoholabhängigen Karzinome (Polednak 2005).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl in den USA als auch im Saarland das Larynxkarzinom typischerweise eine Erkrankung des älteren Mannes ist. In den USA sinkt aber die Inzidenz des Larynxkarzinoms, während dies in Deutschland nicht der Fall ist.

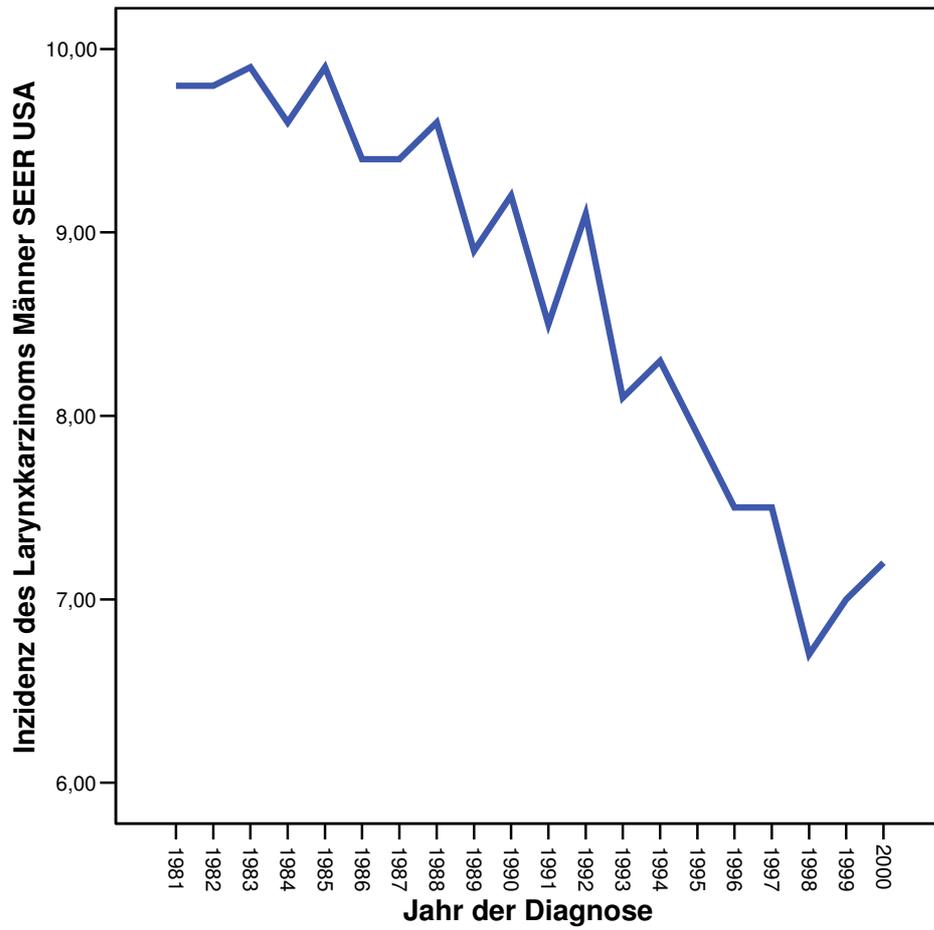


Abbildung 5: Zeitreihe für die altersstandardisierte Inzidenzrate des Larynxkarzinomes männlichen Bevölkerung der USA bezogen auf die US-Standardbevölkerung

3.1.3 Die Daten des TRM zum Vergleich

Zum Vergleich zeigt Abbildung 6 die Inzidenzraten mit der Altersverteilung des Larynxkarzinoms bei Männern im TRM seit 1998, dem Beginn der bez. Krebsregistrierung. Die Daten sind im Internet unter www.tumorregister-muenchen.de bereitgestellt.

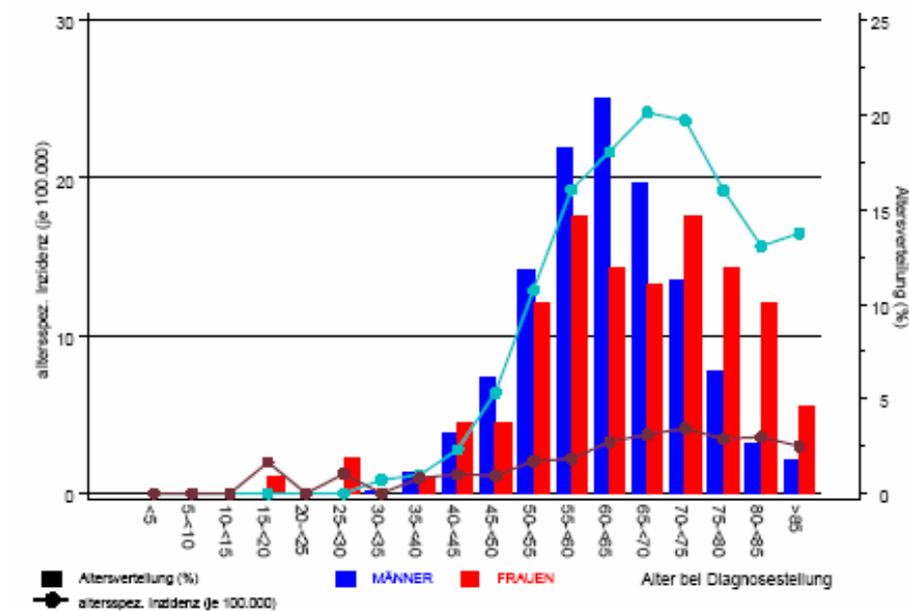


Abbildung 6: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenzraten der Larynxkarzinompatienten des TRM

Das Histogramm beschreibt die Altersverteilung mit den zugehörigen Prozentwerten auf der linken Skala, die linear verbundenen Punkte beschreiben die altersspezifische Inzidenz, welche graphisch die rechte Skala angibt. Der Vergleich mit den Inzidenzdaten des TRM seit 1998 zeigt, dass die Klinikkohorte weitgehend repräsentativ ist.

3.2 Patienten und Art der therapeutischen Eingriffe

3.2.1 Basisdaten der Klinikkohorte

Die Patienten unserer Klinikkohorte mit der Diagnose Larynxkarzinom sind 10mal häufiger männlichen als weiblichen Geschlechtes. Ein Altersgipfel wird für das siebte Lebensjahrzehnt beobachtet. Etwa die Hälfte aller Patienten befindet sich im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. An dieser Tatsache und an der eher geringen Standardabweichung von 11.1 Jahren ausgehend von einem Median bei 59.8 Jahren zeigt sich, dass das Larynxkarzinom trotz einer großen Spannweite von 75.3 Jahren typischerweise in einer bestimmten Altersgruppe, nämlich im 6. und 7. Lebensjahrzehnt, auftritt. Männliche und weibliche Patienten weisen eine vergleichbare Altersstruktur auf. Basisdaten zur Verteilung von Alter und Geschlecht sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Untergruppe	n (%)	Altersmittelwert (Median)	Spannweite	Standardabweichung	25. Perzentil	75. Perzentil
Männer	1626 (90.3)	60.1 (59.8)	75.3	10.9	52.3	67.3
Frauen	175 (9.7)	59.4 (59.5)	66.2	12.3	51.0	67.9
Gesamt	1801 (100)	60.0 (59.8)	75.3	11.1	52.3	67.5

Tabelle 2: Alter und Geschlecht der untersuchten Patientengruppe

3.2.2 T-Kategorien und deren Altersverteilung

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Patienten mit einem Larynxkarzinom aufgeteilt nach T-Kategorien. Die Angabe der T-Kategorien erfolgt im Folgenden immer als Kombination aus der präoperativen T-Kategorie und der vom Pathologen erhobenen pT-Kategorie.

Die meisten Patienten, nämlich 39.5% aller Larynxkarzinompatienten haben ein Karzinom der Kategorie T1. T2 kam als nächst größte Gruppe mit 21.1% aller Larynxkarzinompatienten nur etwa halb so häufig vor. Ein Carcinoma in situ wurde sehr selten gefunden. Die übrigen Kategorien T3 und T4 verteilen sich mit 17% aller Larynxkarzinompatienten etwa gleichmäßig. In Tabelle 3 ist weiterhin die Verteilung der Altersstruktur in Abhängigkeit von den T-Kategorien dargestellt. Die Altersmediane bzw. Altersmittelwerte der Patientengruppen in verschiedenen T-

Kategorien liegen alle in etwa um das 60. Lebensjahr und unterscheiden sich somit nicht wesentlich voneinander. Auch bei der Standardabweichung des Alters und der 25. und 75. Perzentile des Alters weicht keine der nach T-Kategorien eingeteilten Patientengruppen in besonderem Maße von den anderen ab. Ein Trend, etwa ein signifikanter Zusammenhang von höherer T-Kategorie mit einem durchschnittlich höheren Alter des Patienten, ist nicht zu verzeichnen. Es zeigt sich also, dass die verschiedenen T-Kategorien nicht mit dem Alter korrelieren, sondern die verschiedenen T-Kategorien tendenziell in den gleichen Altersgruppen auftreten.

Staging	n(%)	Altersmittelwert (Median)	Spannweite	Standardabweichung	25. Perzentile	75. Perzentile
Tis	12 (1.0)	54.9 (57.0)	38.4	13.4	41.1	64.6
T1	447 (36.9)	61.3 (61)	59.1	10.5	53.4	68.4
T2	265 (21.9)	59.4 (59.0)	54.8	10.6	52.3	67.6
T3	215 (17.7)	60.2 (60.1)	66	12.2	50.8	69.2
T4	207 (17.1)	58.5 (58.8)	64	10.4	51.8	64.5
keine Angabe/ nicht beurteilbar	58 (4.8)	59.6 (58.3)	40.8	10.8	51.1	68.3

Tabelle 3: Altersverteilung der Untergruppen nach dem kombinierten T-Befund (n = 1212)

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Verteilung der T-Kategorien zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Besteht ein Zusammenhang zwischen T-Kategorie und Lymphknotenstatus oder pathologischem Grading? Antwort auf diese Fragen gibt Tabelle 4, welche die T-Kategorie in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus, Geschlecht und histologischem Grading zeigt. Man sieht hier, dass die Kategorie G3/G4 in der Kategorie T4 prozentual etwa doppelt so häufig vorkommt, als in der Kategorie T1. Der Anteil des G1, welcher ohnehin den geringsten Teil ausmacht, wird bei steigender T-Kategorie sukzessive immer geringer. Die T-

Kategorie korreliert also mit der G-Kategorie. Die Kategorie G2 macht in jeder T-Kategorie etwa die Hälfte aus, wobei auch sie prozentual von 56.2% bei T1 auf 45.4% bei T4 sinkt.

Auch der Lymphknotenstatus korreliert mit der T-Kategorie. Zu beobachten ist eine Zunahme des prozentualen Anteils für N+ von 8.3% in der Kategorie T1 bei weiterer Zunahme über T2 und T3 bis auf 40.4 % in der Kategorie T4. Je höher also die T-Kategorie, desto größer ist der Anteil mit positivem Lymphknotenstatus. Die T-Kategorien verteilen sich gleichmäßig auf beide Geschlechter im Verhältnis 1/10. Es gibt also keine T-Kategorien die anteilmäßig bei einem Geschlecht signifikant häufiger vorkommen würden als beim anderen Geschlecht.

	Männer n(%)	Frauen n(%)	Anteil N+ n(%)	G1 n(%)	G2 n(%)	G3-4 n(%)
T0	8 (0.01)	0	0			
Tis	10 (0,01)	2 (1.8)	0			
T1	401 (36,4)	46 (41.4)	16 (8.3)	92 (23.4)	221 (56.2)	80 (20.4)
T2	241 (21.9)	24 (21.6)	46 (23.8)	29 (12.7)	125 (54.8)	74 (32.5)
T3	202 (18.3)	13 (11.7)	52 (26.9)	18 (9.5)	108 (57.1)	63 (33.3)
T4	187 (17.0)	20 (18.0)	78 (40.4)	12 (6.6)	83 (45.4)	88 (48.1)
k.A. / nicht beurteilbar	52 (4,7)	6 (5,4)	1 (0.5)	3 (20)	6 (40)	6 (40)

Tabelle 4: Geschlechterverteilung, Lymphknotenstatus und Grading in Abhängigkeit von der T-Kategorie

Auch die Entwicklung der T-Kategorien über die Jahre ist zum Vergleich des zeitbezogenen Outcomes von Interesse (Tabelle 5). Die Verteilung der T-Kategorien hat sich in den beiden Zeiträumen 1978 – 1986 und 1987 - 1995 nicht signifikant verändert. Insbesondere hat es keine prozentuale Zunahme der Kategorien T3 und T4 gegeben. Auch eine Zunahme des Auftretens eines positiven Lymphknotenstatus konnte im Vergleich der beiden Zeiträume nicht festgestellt werden.

Es hat keine signifikante Verschlechterung der T-Kategorien und des Lymphknotenstatus im Zeitraum 1987 - 1995 im Vergleich zum Zeitraum 1978 – 1986 gegeben.

	T1 n(%)	T2 n(%)	T3-4 n(%)	N+ n(%)
1978-1986	116 (42.3)	66 (24.1)	92 (33.6)	54 (23.6)
1987-1995	185 (49.7)	74 (19.9)	113 (30.4)	72 (22.9)

Tabelle 5: T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationsjahr

3.2.3 Befund und Lokalisation

Das Glottiskarzinom stellt bezüglich der Lokalisation bei weitem die größte Gruppe dar. Es macht mit 56.7% mehr als die Hälfte aller Larynxkarzinome aus. Das zweithäufigste ist mit 38.6% aller Larynxkarzinome das supraglottische Larynxkarzinom. Das subglottische Larynxkarzinom ist mit 4.7% aller Larynxkarzinome eher selten (Tabelle 6). Das glottische Larynxkarzinom tritt vorzugsweise in niedrigeren T-Kategorien auf. Allein 64.3% aller Glottiskarzinome fallen auf die Kategorie T1. Die relative Häufigkeit sinkt über die Kategorien T2 und T3 ab und erreicht bei T4 mit 5.3% aller Glottiskarzinome ihr Minimum. Das supraglottische Larynxkarzinom verteilt sich etwa gleichmäßig auf die T-Kategorien, wobei ein Maximum bei T2 mit 30.1% aller supraglottischen Larynxkarzinome und ein Minimum bei T1 mit 21.9 % aller supraglottischen Larynxkarzinome zu verzeichnen ist. Auch das subglottische Larynxkarzinom verteilt sich mit etwa gleichmäßiger Häufigkeit über die T-Kategorien. Die Ausnahme bildet hier die Kategorie T1, welche beim subglottischen Larynxkarzinom mit 14.6% aller subglottischen Larynxkarzinome nur circa halb sooft als die Kategorien T2-T4 auftritt.

Das supraglottische Larynxkarzinom weist gegenüber den anderen Karzinomlokalisationen prozentual am häufigsten einen positiven Lymphknotenstatus auf. Mehr als ein viertel, nämlich 28.8% aller Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom haben Lymphknotenmetastasen. Hierbei steigt die relative Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen mit der T-Kategorie an. Darauf folgt das subglottische Larynxkarzinom: 20.8% der Patienten mit subglottischem Larynxkarzinom haben Lymphknotenmetastasen. Beim subglottischen Larynxkarzinom steigt die relative Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen ebenfalls mit der T-Kategorie an. Im Vergleich eher selten sind Lymphknotenmetastasen beim glottischen Larynxkarzinom: Nur 4.0% aller Patienten mit glottischem Larynxkarzinom haben Lymphknotenmetastasen.

Bei Lokalisation des Karzinomes in der Glottis sind fast ausschließlich Patienten in den Kategorien T3 und T4 von Lymphknotenmetastasen betroffen.

	T1 n(%)	T2 n(%)	T3 n(%)	T4 n(%)	keine Angabe/nicht beurteilbar	ge- sam n(%)
Subglottis	7 (14.6)	15 (31.3)	13 (27.1)	13 (27.1)	0	48 (4.8)
davon N+ n(%)	0 (0)	3 (20)	2 (15.4)	5 (38.5)	0	10 (20.8)
Glottis	364 (64.3)	101 (17.8)	54 (9.5)	30 (5.3)	17 (3.0)	566 (56.3)
davon N+ n(%)	2 (0.5)	2 (2.0)	7 (13.0)	12 (40.0)	0	23 (4.1)
Supraglott.	86 (21.9)	118 (30.1)	87 (22.2)	94 (24.0)	7 (1.8)	392 (39.0)
davon N+ n(%)	12 (14.0)	34 (28.8)	25 (28.7)	41 (43.6)	1 (14.3)	113 (28.8)

Tabelle 6: Lokalisation des Tumors in Abhängigkeit von der T-Kategorie
Der Anteil N+ von den Patienten ist für jede Untergruppe mit angegeben

3.2.4 Befund und Behandlung

Beim Vergleich der Häufigkeit der Anwendung von Operationsmethoden mit und ohne Einsatz eines Lasers zeigt sich, dass die Larynxkarzinompatienten unserer Klinikkohorte etwa viermal häufiger ohne Laser als mit Laser operiert werden. Allerdings ist von 1212 untersuchten Patienten nur bei 657 Patienten, also bei 54.2 % die Operationsmethode bekannt (siehe hierzu auch Kapitel 2.2: Nacherhebung aus den OP-Büchern).

Das prozentuale Verhältnis der männlichen Patienten unterscheidet sich von dem prozentualen Verhältnis der Frauen. Von den Männern werden 19.8% mit dem Laser und 80.2% ohne Laser behandelt. Bei den Frauen sind es 27.9% und 72.1%. Weibliche Patienten wurden prozentual nicht signifikant häufiger mit einer Operationsmethode mit Laser behandelt als männliche Patienten (siehe Tabelle 7).

	Männer	Frauen	gesamt
Laser n(%)	118 (19.8)	17 (27.9)	135 (20.6)
ohne Laser n(%)	478 (80.2)	44 (72.1)	522 (79.5)

**Tabelle 7: Häufigkeit der Operationsmethoden nach Geschlechtern
(wenn OP-Methode bekannt)**

Die Bedeutung der Laserchirurgie im Trend der therapeutischen Maßnahmen ist abhängig vom Tumorstadium, das ebenfalls keinen signifikanten Geschlechtsunterschied zeigt. Das Verhältnis der Anzahl der Patienten, welche mit Laser operiert worden sind, zu der Anzahl der Patienten, welche ohne Laser operiert wurden, variiert zwischen den einzelnen nach T-Kategorien aufgeteilten Patientengruppen.

Bei Patienten der Kategorie T1 wurden 34.8% der Patienten mit Laser und 65.2% ohne Laser operiert. Mit Aufsteigender T-Kategorie nimmt dieses Verhältnis kontinuierlich ab. In der Gruppe der Patienten der Kategorie T4 liegt dieses Verhältnis dann bei 6.4% der Patienten, welche mit Laser operiert wurden, zu 93.6% der Patienten, welche ohne Laser operiert wurden. Patienten mit niedrigen T-Kategorien werden also Verhältnismäßig öfter mit dem Laser operiert, als Patienten mit höheren T-Kategorien. Zur Übersicht sind die Daten zum Verhältnis von Operationsmethode und T-Kategorien in Tabelle 8 aufgearbeitet.

	T0	T1	T2	T3	T4	k. A. / nicht beurteil- bar
Laser n(%)	0 (0.0)	85 (63.0)	27 (20.0)	11 (8.1)	7 (5.2)	5 (3.7)
ohne Laser n(%)	7 (1.4)	159 (30.8)	126 (24.4)	113 (21.9)	102 (19.7)	10 (1.9)

Tabelle 8: Operationsmethode und T-Kategorie

In den Jahren 1978 bis 1987 wurde der Laser zur chirurgischen Therapie noch nicht eingesetzt (siehe Tabelle 9). In den Jahren 1988 bis 1996 wurde in 41.8% der Fälle unter Einsatz eines

Lasers operiert, wenn man die Patienten vernachlässigt bei denen über die Art der Operationsmethode keine Angabe gemacht werden kann. Im Zeitraum 1988-1996 wurde also in fast der Hälfte der Fälle mit Laser operiert.

	1978-1987	1988-1996
Laser n(%)	0 (0.0) (0.0)	103 (28.5) (41.9)
ohne Laser n(%)	274 (78.3) (100.0)	143 (39.6) (58.9)
k.A. n(%)	76 (21.7)	115 (31.9)

Tabelle 9: Operationsmethode in Abhängigkeit vom Jahr der Operation

Eine Abhängigkeit der Überlebensergebnisse von der Erfahrung des Chirurgen wird unter dem Stichwort „surgical volume“ diskutiert und ist für Tumorerkrankungen wie das Pankreaskarzinom und das Ösophaguskarzinom belegt. Sie ist auch hier eine abklärungsbedürftige Hypothese, die es zu prüfen gilt. Diese Abhängigkeit könnte zusätzlich einem zeitlichen Wandel unterliegen. Um diese Frage zu beantworten, wurde zunächst der Zusammenhang zwischen Erfahrung der Operateure und dem Stadium der Erkrankung der Patienten beziehungsweise dem Zeitraum, in dem die Operation stattgefunden hat, untersucht. In Tabelle 10 sind die Daten der einzelnen Gruppen mit zugehörigen T-Kategorien und Lymphknotenstatus nach Zeiträumen zusammengestellt.

Dazu wurden nach der Häufigkeit der Erwähnung der Operateure als Erstoperateur fünf Gruppen gebildet, wobei die Operateure in Gruppe 1 am häufigsten, die Operateure der Gruppe 5 am seltensten als Erstoperateur genannt wurden (genaue Einteilung siehe Seite 26, Kapitel 2.3). Die Häufigkeiten der Erwähnung als Erstoperateure stehen dabei für die Spezialisierung eines Chirurgen. Die Gruppen wurden so gewählt, dass insgesamt jede Gruppe ca. 20% der Patienten operiert hat.

Über die verschiedenen Zeiträume verteilen sich die Operationszahlen nicht so gleichmäßig. So operierten die Operateure der Gruppe 1 in den Jahren 1978-1987 etwa 15.4% aller Larynxkarzinompatienten, während dieselbe Gruppe in den Jahren 1988-1996 30.3% aller Larynxkarzinompatienten in der untersuchten Untergruppe operierte. Im Zeitraum 1978-1987 kam besonders häufig die Gruppe 4 zum Einsatz, welche in diesem Zeitraum 35.2% aller

Larynxkarzinompatienten behandelte, während sie im Zeitraum 1988-1996 nur 6.2% der Patienten operierte. Insgesamt Operierten im Zeitraum 1978-1987 die Gruppen 5, 3 und besonders Gruppe 4 mit 35.2% am häufigsten, während im Zeitraum 1988-1996 die Gruppen 2, 3 und Gruppe 1 mit 30.3 am häufigsten operierten.

Also wurden die Patienten im Zeitraum 1978-1987 eher von Operateuren mit geringerer Spezialisierung und im Zeitraum 1987-1996 eher von Operateuren mit größerer Spezialisierung operiert. Insgesamt stieg mit zunehmender Gruppenrangzahl, also mit geringerer Spezialisierung der zugehörigen Operateure, der Anteil der von ihnen operierten Patienten, die an einem Larynxkarzinom der Kategorien T3/T4 litten. Die Patienten, welche von Operateuren der Gruppe 1 operiert wurden, wiesen zu 23.2% ein Karzinom der Kategorien T3/T4 auf, bei von Gruppe 5 operierten Patienten waren dies 42.9%.

Umgekehrt nimmt der Anteil der Patienten mit einem Karzinom der Kategorien Tis/T1 mit aufsteigender Gruppennzahl tendenziell ab. Die Patienten der Gruppe 1 bestehen zu 47.2% aus Patienten mit einem Karzinom dieser Kategorien, Patienten der Gruppe 5 zu 33.9%.

Die von den Operateuren der Gruppe 1 in den Jahren 1978-1987 behandelten Larynxkarzinompatienten bestanden zu 40.5% aus Patienten mit einem Larynxkarzinom der Kategorien T3/T4 und zu 31.0% aus Patienten mit einem Karzinom der Kategorien Tis/T1, also überwiegend aus weiter fortgeschrittenen Krankheitsfällen.

In den Jahren 1988-1996 dagegen bestand das Patientengut der von Operateuren der Gruppe 1 operierten Patienten zu 60.3% aus Larynxkarzinompatienten der Kategorie Tis/T1 und nur zu 15.1% aus Patienten der Kategorien T3/T4. Das Patientengut der Gruppe 1 hat sich also in Richtung der niedrigeren T-Kategorien verschoben.

In der Gruppe 5 lässt sich der umgekehrte Trend beobachten. Bestanden die Patienten in den Jahren 1978-1987 noch zu 45.1% aus Patienten mit einem Karzinom der Kategorien Tis/T1 und zu 29.4% aus Patienten mit Karzinomen der Kategorien T3/T4, so lag 1988-1996 der Anteil der Patienten mit Karzinom der Kategorien Tis/T1 bei 23.3% und der Anteil der Patienten mit Karzinom der Kategorien T3/T4 bei 55.8%. Das Patientengut der Gruppe 5 hat sich also zu höheren T-Kategorien verschoben.

Insgesamt wiesen die Patienten der verschiedenen Gruppen etwa gleichhäufig einen positiven Lymphknotenstatus auf. Das Minimum bildete die Gruppe 1, deren Patienten zu 16.8% lymphknotenpositiv waren, das Maximum bildeten die Gruppen 2 und 5 deren Patienten zu jeweils 23.8% lymphknotenpositiv waren.

Die von den Operateuren der Gruppe 1 in den Jahren 1978-1987 behandelten Larynxkarzinompatienten hatten zu 31.0% ein lymphknotenpositives Karzinom. In den Jahren 1988-1996 dagegen nur zu 13.7%.

Im Vergleich dieser beiden Zeiträume hat also eine prozentuale Abnahme der lymphknotenpositiven Patienten in der Gruppe 1 stattgefunden. In der Gruppe 5 lässt sich der umgekehrte Trend beobachten. In den Jahren 1978-1987 bestand die Gruppe noch zu nur 15.7% aus lymphknotenpositiven Patienten, in den Jahren 1988-1996 lag der Anteil der lymphknotenpositiven Patienten bei 44.2%. Das Patientengut der Gruppe 5 hat sich also zu einem höheren Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen verschoben.

OP-Volumen des Operateurs	Tis/T1 n(%)	T2 n(%)	T3-4 n(%)	N+ n(%)	gesamt n(%)
Gruppe 1	59 (47.2)	37 (29.6)	29 (23.2)	24 (19.2)	125 (19.4)
1978-1987	13 (31.0)	12 (28.6)	17 (40.5)	13 (31.0)	42 (15.4)
1988-1996	44 (60.3)	18 (24.7)	11 (15.1)	10 (13.7)	73 (30.3)
Gruppe 2	57 (41.3)	28 (20.3)	53 (38.4)	34 (24.6)	138 (21.4)
1978-1987	16 (50.0)	8 (25.0)	8 (25.0)	5 (15.6)	32 (11.7)
1988-1996	25 (44.6)	10 (17.9)	21 (37.5)	16 (28.6)	56 (23.2)
Gruppe 3	54 (40.6)	27 (20.3)	52 (39.1)	26 (19.6)	133 (20.7)
1978-1987	24 (46.2)	9 (17.3)	19 (36.5)	10 (19.2)	52 (19.0)
1988-1996	19 (35.2)	13 (24.1)	22 (40.7)	13 (24.1)	54 (22.4)
Gruppe 4	56 (41.2)	30 (22.1)	50 (36.8)	25 (18.4)	136 (21.1)
1978-1987	40 (41.7)	25 (26.0)	31 (32.3)	21 (21.9)	96 (35.2)
1988-1996	5 (33.3)	2 (13.3)	8 (53.3)	2 (13.3)	15 (6.2)
Gruppe 5	38 (33.9)	26 (23.2)	48 (42.9)	34 (30.4)	112 (17.4)
1978-1987	23 (45.1)	13 (25.5)	15 (29.4)	8 (15.7)	51 (18.7)
1988-1996	10 (23.3)	9 (20.9)	24 (55.8)	19 (44.2)	43 (17.8)

Tabelle 10: OP-Volumen der Operateure nach Stadium und Zeitraum
(genaue Einteilung siehe Seite 32, Kapitel 2.3)

Als ein Marker für die Qualität eines therapeutischen Eingriffs kann die Häufigkeit eines Lokalrezidives angesehen werden. In Tabelle 11 sind diese Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Spezialisierung der Chirurgen aufgearbeitet. Die Einteilung der Gruppen erfolgte wie oben. Die Anzahl der Rezidive schwankt zwischen den einzelnen Gruppen nur leicht. Gruppe 5 hat mit 12.1% aller in dieser Gruppe operierten Patienten den geringsten Anteil an Rezidiven, während als größten Anteil 21.2% aller in Gruppe 3 operierten Patienten ein Rezidiv bekamen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Rezidiv n(%)	26 (20.6)	25 (18.0)	29 (21.2)	20 (14.6)	14 (12.1)
kein Rezidiv n(%)	100 (79.4)	114 (82.0)	108 (78.8)	117 (85.4)	102 (87.9)

Tabelle 11: Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Operateurkategorie

Zusätzlich ist die Abhängigkeit der Lokalrezidive im Zusammenhang mit der T-Kategorie der Tumorerkrankung zu betrachten (siehe Tabelle 12). Wegen der unterschiedlichen Gesamtvorkommen der betreffenden T-Stadien sind dabei die Prozentzahlen als Anteil der Lokalrezidive an den jeweiligen T-Stadien mit angegeben. Hierbei zeigt sich, dass mit steigender T-Kategorie der Anteil an Rezidiven von 14.8% der Patienten der Kategorien Tis/T1 kontinuierlich auf 20.4% der Patienten der Kategorie T4 ansteigt. Da die Qualität des klinischen Follow-up mit den Ereignissen Lokal- und Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasierung vom Krebsregister nicht systematisch zu erheben ist, ist die Fragestellung über das gesamte Survival zu analysieren, nicht über progressionsfreie Zeiten und das tumorabhängige Survival.

	pT0	pTis/ pT1	pT2	pT3	pT4	keine Angabe
Rezidiv n(%)	1 (14.3)	37 (14.8)	26 (17.1)	21 (16.9)	22 (20.4)	7 (50.0)
kein Rezidiv n(%)	6 (85.6)	213 (85.2)	126 (82.9)	103 (83.1)	86 (79.6)	7 (50.0)

Tabelle 12: Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

3.3 Survivalkurven und Überleben

Die wichtigste Zielgröße zur Beurteilung der Behandlung von Tumorerkrankungen ist das Überleben. Das Überleben wird in dieser Arbeit mit Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dabei sind relatives und gesamtes Überleben zu unterscheiden, wobei das relative Überleben als Quotient aus gesamtem Überleben und erwartetem Überleben die beste Schätzung für das tumorspezifische Überleben ist. Diese 5-Jahres-Überlebensrate ist lediglich ein Wert einer solchen Kurve, die wesentlich mehr Information enthält. Es hat in den letzten 25 Jahren keine entscheidenden Therapieinnovationen gegeben, welche die Prognose der Patienten mit einem Larynxkarzinom entscheidend verändert haben. Daher können die Daten über den ganzen Zeitraum zusammengeführt werden. Es wurden insgesamt 1212 Patienten beobachtet. Von 655 Patienten sind der Erstoperateur und die Operationsmethode bekannt. Die Beobachtungszeit gründet auf einem maximalen Follow-up von 23 Jahren. Das mittlere Follow-up beträgt 5,25 Jahre. Innerhalb des maximalen Follow-up verstarben 591 Patienten.

Um einen Einfluss der Erfahrung der Operateure oder der Behandlungsverfahren auf das Outcome korrekt betrachten zu können, muss auch die Auswirkung einiger anderer Einflussgrößen bedacht werden. In Kapitel 3.2 wurde die Verteilung solcher Einflussgrößen beleuchtet. In Kapitel 3.3 soll deren Auswirkung auf das Überleben geprüft werden. Um die Stärke von Einflussgrößen abzuschätzen ist also zum einen deren Verteilung auf die jeweiligen Patientengruppen und zum anderen das Ausmaß ihres Einflusses auf das Überleben von Interesse.

3.3.1 Überleben in Abhängigkeit vom Diagnosedatum in den Zeitperioden 1978-1986 und 1987-1995

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben der Zeitperioden vor und nach 1992 für alle Patienten des TRM (siehe Abb.1 in Kapitel 1.1) zeigt das Gesamtüberleben derjenigen Patienten, für welche Daten nacherhoben wurden, für die Zeitperioden 1978-1986 und 1987-1995 keine deutlichen Unterschiede (siehe Abbildung 7). Die Patienten der Kohorte mit Diagnosedatum im Zeitraum 1987-1995 haben sogar etwas längere Überlebenszeiten als die der Kohorte des Zeitraumes 1978-1986. Nach fünf Jahren leben noch etwa 64% der Patienten der Kohorte des Zeitraumes 1987-1995, während nach fünf Jahren nur etwa 58% der Patienten der Kohorte des Zeitraumes 1978-1986 leben. Nach 10 Jahren leben noch etwa 44% der Patienten der Kohorte des Zeitraumes 1987-1995, während von der Kohorte des Zeitraumes 1978-1986 nach derselben Zeit nur etwa 40% der Patienten leben.

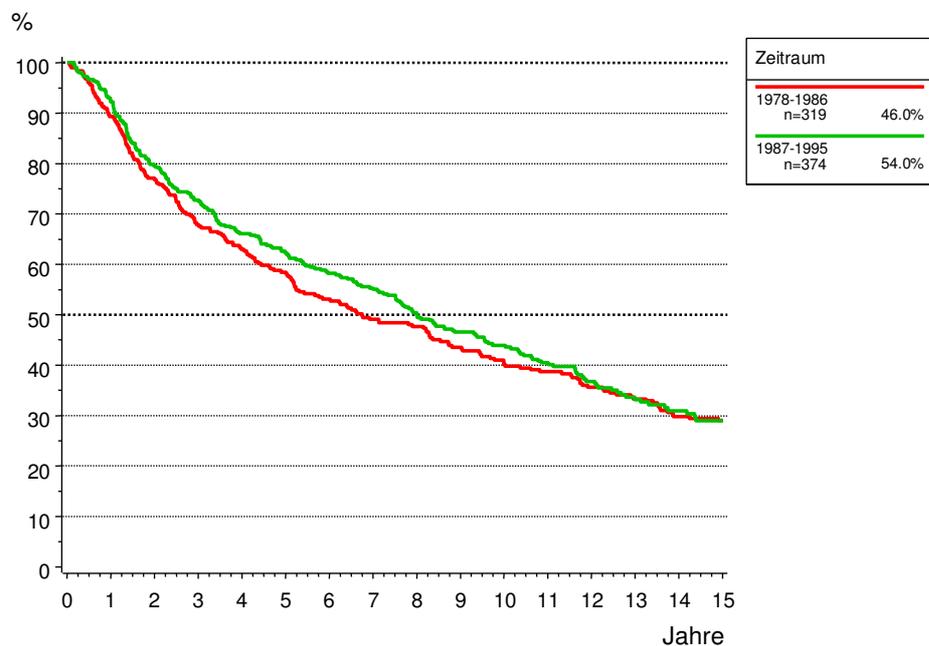


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Diagnosedatum

Durchschnittlich starben in zehn Beobachtungsjahren jährlich etwa 6,0% der Patienten aus der Kohorte des Zeitraumes 1978-1986 und 5,6% aus der Kohorte der Jahre 1987-1995.

Im folgenden Kapitel wird univariat die Bedeutung relevanter Prognosefaktoren für die gesamte Kohorte aufgezeigt.

3.3.2 Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Die Abbildung 8 beschreibt die Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Grading.

Patienten der Kategorie G1 haben günstigere Überlebenszeiten als Patienten der Kategorie G2, Patienten der Kategorie G2 wiederum haben günstigere Überlebenszeiten als Patienten der Kategorie G3. Nach 5 Jahren leben noch etwa 77% der Patienten der Kategorie G1, von der Kategorie G2 leben nach 5 Jahren noch etwa 68% der Patienten. Nur etwa 52% der Patienten der Kategorie G3 überleben die ersten fünf Jahre.

Nach 10 Jahren leben noch etwa 68% der Patienten der Kategorie G1, während nach derselben Zeit von der Kategorie G2 etwa 52% und von der Kategorie G3 nur etwa 38% der Patienten am Leben sind. Als Besonderheit zeigt sich für ca. Jahr 8 – 12 ein Plateau in der Kategorie G1 bei ca. 68% der Patienten und in G3 bei ca. 38% der Patienten. Die Kategorie G2 zeigt kein Plateau.

Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die Prognose für das Überleben mit steigender G-Kategorie verschlechtert. Mit Abbildung 8 wird der Zusammenhang zwischen der T-Kategorie und dem Grading (siehe Tabelle 4) verdeutlicht.

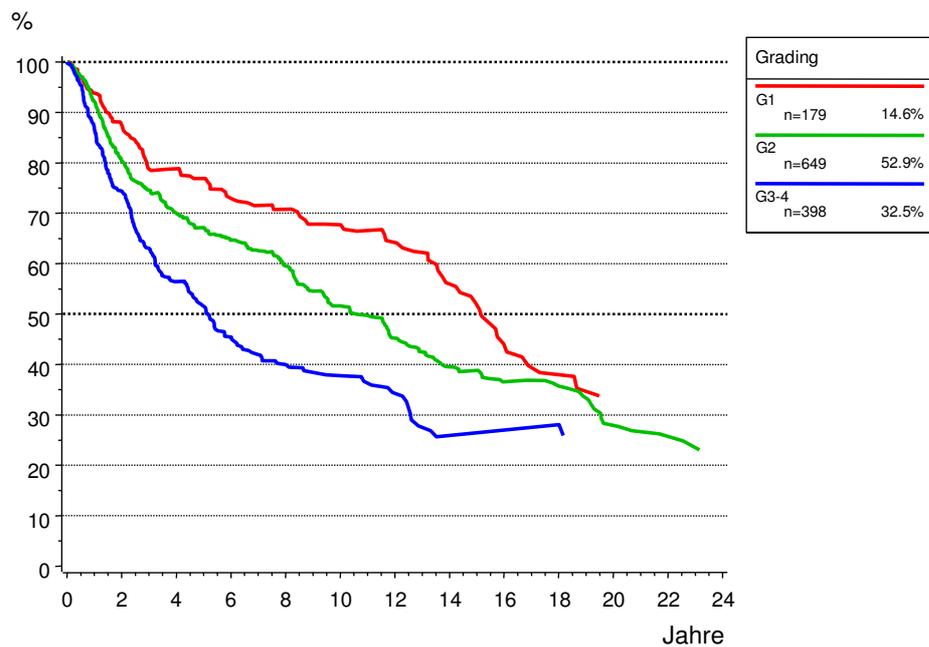


Abbildung 8: Relatives Überleben nach Grading

3.3.3 Überleben in Abhängigkeit von der TNM-Kategorie und Lokalisation

Abbildung 9 zeigt das relative Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Patienten der Kategorien Tis/T1 haben die beste Prognose, Patienten der Kategorie T4 haben die schlechteste Prognose. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt kontinuierlich mit zunehmender T-Kategorie ab. Patienten mit einem Karzinom der Kategorie T1 haben bessere Überlebenszeiten als Patienten mit einem Karzinom der Kategorie T2, Patienten mit einem Karzinom der Kategorie T2 haben wiederum bessere Überlebenszeiten als Patienten der Kategorie T3, wobei die Überlebenskurve

der Kategorie T3 im 15. -18. Jahr ein Plateau zeigt und dadurch für diese Jahre sogar über der Überlebenskurve der Kategorie T2 zu liegen kommt. Die Überlebenskurve der Patienten der Kategorie T3 liegt weit über der Überlebenskurve der Kategorie T4, welche mit einem Fünfjahresüberleben von etwa 40% aller Patienten dieser Kategorie und einem Zehnjahresüberleben von etwa 22% aller Patienten dieser Kategorie bei weitem die schlechteste Prognose aufweist. Patienten mit einem Karzinom der Kategorie T1 haben mit einem Fünfjahresüberleben von circa 88% und einem Zehnjahresüberleben von etwa 78% bei weitem die beste Prognose. Bei Patienten der Kategorie T2 lag das Fünfjahresüberleben bei ungefähr 65% aller Patienten dieser Kategorie und das Zehnjahresüberleben bei etwa 55%. Von den Patienten der Kategorie T3 lebten nach 5 Jahren noch circa 60% und nach 10 Jahren noch etwa 48%.

Die Überlebenskurve aller Patienten mit negativem Lymphknotenstatus zusammengenommen liegt mit einem Fünfjahresüberleben von etwa 81% und einem Zehnjahresüberleben von circa 70% zwischen der Überlebenskurve der Patienten mit einem Karzinom der Kategorie T1 und T2. Die Prognose aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen ist ähnlich wie die der Patienten der Kategorie T4. Diese beiden Überlebenskurven verlaufen annähernd gleich. Nach 5 Jahren lebten noch circa 40%, nach 10 Jahren noch etwa 22% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben also eine weit schlechtere Prognose als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.

In Abbildung 10 sind die Überlebenskurven für die lymphknotenpositiven und die lymphknotennegativen Befunde eingetragen. Es zeigt sich der deutliche Einfluss vorhandener Lymphknotenmetastasen auf das Überleben.

Die Überlebenskurve der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ist annähernd eine Gerade. Nach fünf Jahren lebten noch etwa 80% dieser Patienten, nach zehn Jahren lebten noch etwa 68% der Patienten. Da es sich um das relative Überleben handelt ist selbst für die günstigste Untergruppe eine krebsspezifische, fast 3% höhere Sterberate pro Jahr als in der Normalbevölkerung zu beobachten. Die Überlebenszeiten der Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Kategorie N1 sind deutlich kürzer. Nach fünf Jahren leben nur noch etwa 50% dieser Patienten. Die Zehnjahresüberlebensrate beträgt 30% aller Patienten der Kategorie N1. Von den Patienten mit Lymphknotenmetastasen einer höheren Kategorie als N1 überlebten nur circa 30% die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Neun Jahre nach Diagnosestellung lebten von diesen Patienten noch ungefähr 17%. Es zeigt sich, dass die

Überlebensraten stark vom Nichtvorhandensein beziehungsweise Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und deren Ausmaß abhängig sind.

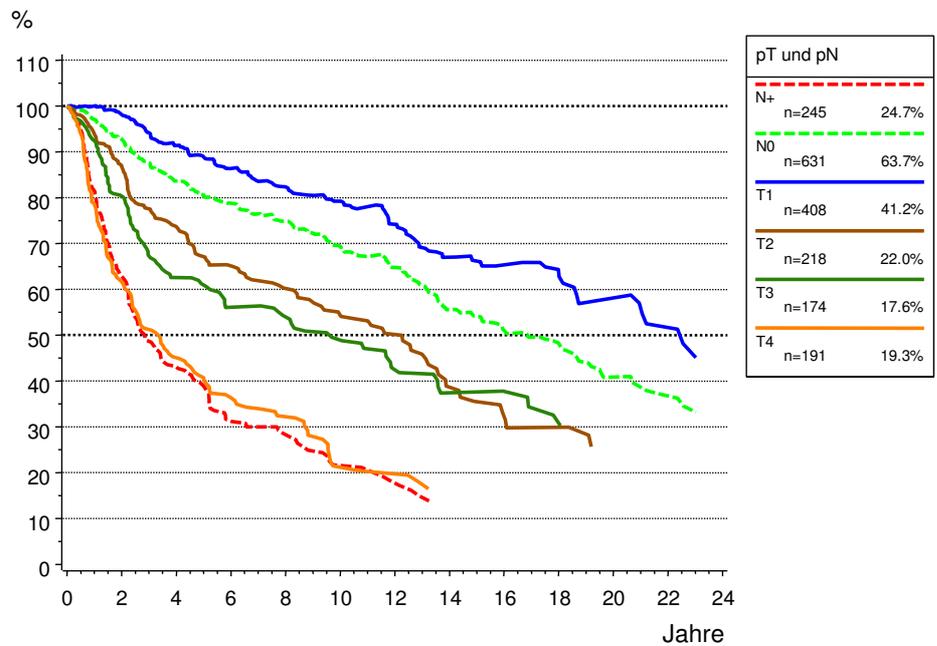


Abbildung 9: Relatives Überleben nach der pT- und pN-Kategorie

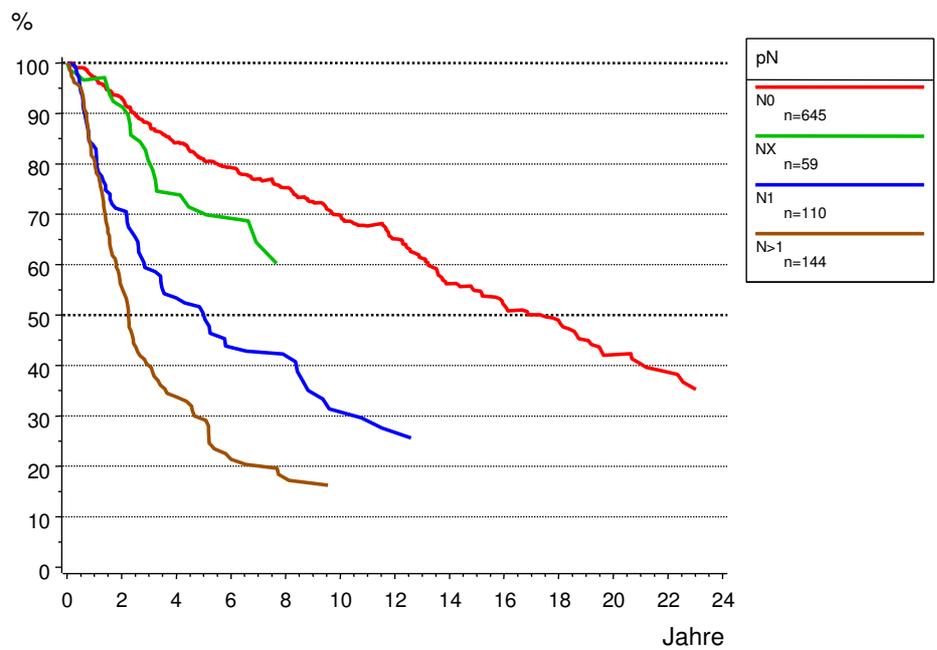


Abbildung 10: Relatives Überleben nach N-Kategorie

Nx: Wenn mit Nx die fehlenden N-Befunde richtig dokumentiert wurden, wenn z.B. ein Lymphknotenstaging bei prognostisch günstiger T-Kategorie nicht indiziert gewesen sein sollte, so zeigt sich, dass die Untergruppe nach der Prognose der N0 Befunde tendiert.

Das Überleben ist abhängig von der Lokalisation des Larynxkarzinomes. Die Abhängigkeit des Outcome von der Lokalisation des Tumors zeigt Abbildung 11. Patienten mit Karzinomen, die in der Glottis gelegen sind, haben eine bei weitem bessere Prognose, als Patienten, deren Tumoren in der Supraglottis oder Subglottis gelegen sind.

So leben nach fünf Jahren noch circa 80% und nach zehn Jahren noch etwa 69% der Patienten mit einem Glottiskarzinom. Von den Patienten mit einem Karzinom in supraglottischer Lage dagegen leben fünf Jahre nach Diagnosestellung nur etwa 47%, zehn Jahre nach Diagnosestellung nur etwa 34%. Die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten mit subglottischem Karzinom ist mit circa 51% ähnlich niedrig.

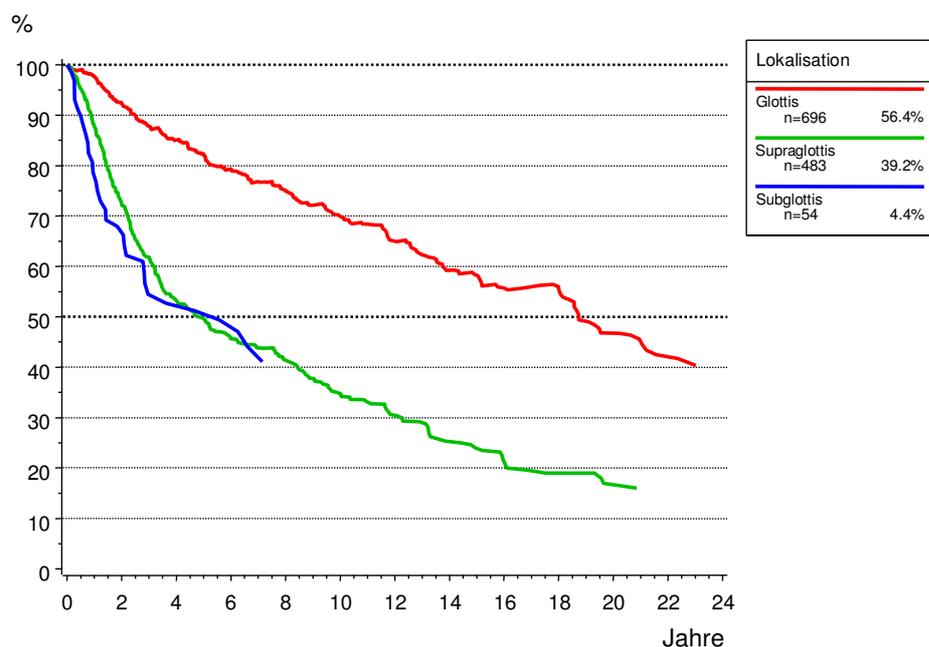


Abbildung 11: Relatives Überleben nach Lokalisation

3.3.4 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Eingeteilt wurde in vier verschiedene Altersgruppen. Die erste Gruppe besteht aus Patienten unter 52 Jahren. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten im Alter von 52-59 Jahren, die dritte aus Patienten im Alter von 60 bis 68 Jahren und die vierte aus Patienten mit 69 Jahren und älter.

Die altersspezifischen Überlebenskurven sind in Abbildung 12 eingetragen.

Das relative Fünfjahresüberleben in den verschiedenen Altersgruppen unterscheidet sich nicht wesentlich. Es liegt zwischen etwa 62% für Patienten der Altersgruppe der Patienten mit 69 Jahren und älter und etwa 68% für Patienten der Altersgruppe von 52-59 Jahre. Im Zehnjahresüberleben hat die Gruppe der Patienten mit 69 Jahren und älter mit ungefähren 40% einen deutlichen Überlebensnachteil gegenüber den jüngeren Gruppen, die im Zehnjahresüberleben alle zwischen etwa 54% und 58% liegen.

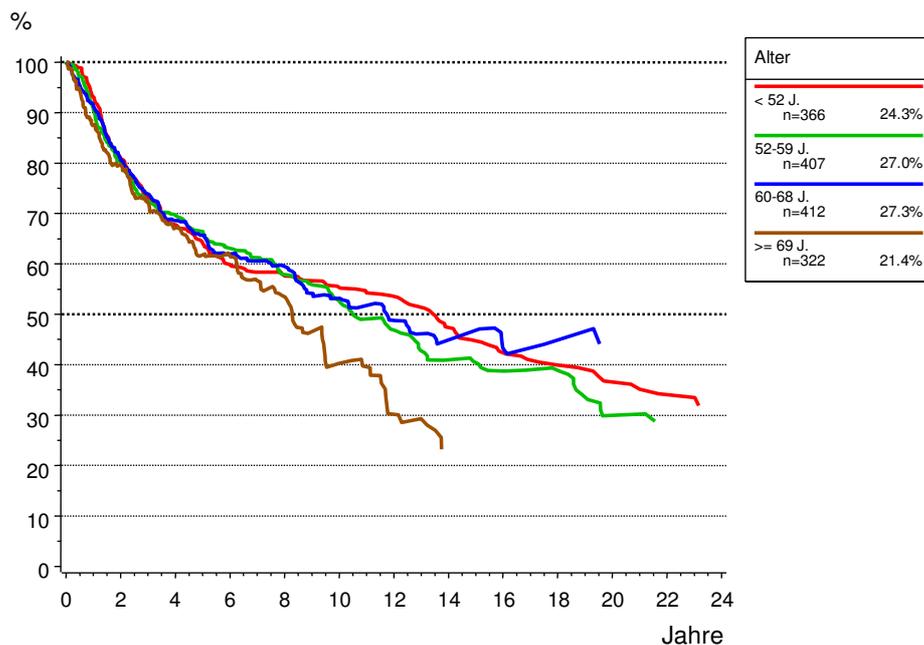


Abbildung 12: Relatives Überleben nach Alter

3.4 Ursachen des ungünstigen Zeittrends

3.4.1 Behandlungsverfahren und Outcome

In Abbildung 13 werden die Überlebenszeiten nach Behandlung mit verschiedenen Operationsmethoden verglichen. Vereinfachend wurden die Gruppen „nur Laser“, „nur OP“ und „OP und Laser“ gebildet.

Die Patienten, welche nur mit dem Laser operiert wurden haben in dieser univariaten Sicht bei weitem die besten Überlebensraten. Das Fünfjahresüberleben betrug hier etwa 80%. Das Zehnjahresüberleben für diese Patienten betrug 70%. Auffallend ist ein Plateau ab etwa acht Jahre bis 13,5 Jahre nach der Laserresektion. In dieser Phase sind kaum Patienten gestorben. Von den Patienten, welche mit einer Kombination aus Laserchirurgie und konventioneller Chirurgie behandelt wurden lebten fünf Jahre nach der Operation noch etwa 70%, zehn Jahre nach der Operation lebten noch 57%. Interessanterweise sinkt die Überlebenskurve dieser Gruppe im 11. Jahr nach der Operation unter die Überlebenskurve der Gruppe der Patienten, welche ausschließlich konventionell operiert wurden. Für Patienten, die ausschließlich konservativ operiert wurden, sind nach anfänglich niedrigeren Überlebensraten mit einem Fünfjahresüberleben von etwa 65% und einem Zehnjahresüberleben von 53% die Überlebenschancen über 10 Jahre nach der Operation also besser als für die Gruppe mit kombinierter Therapie.

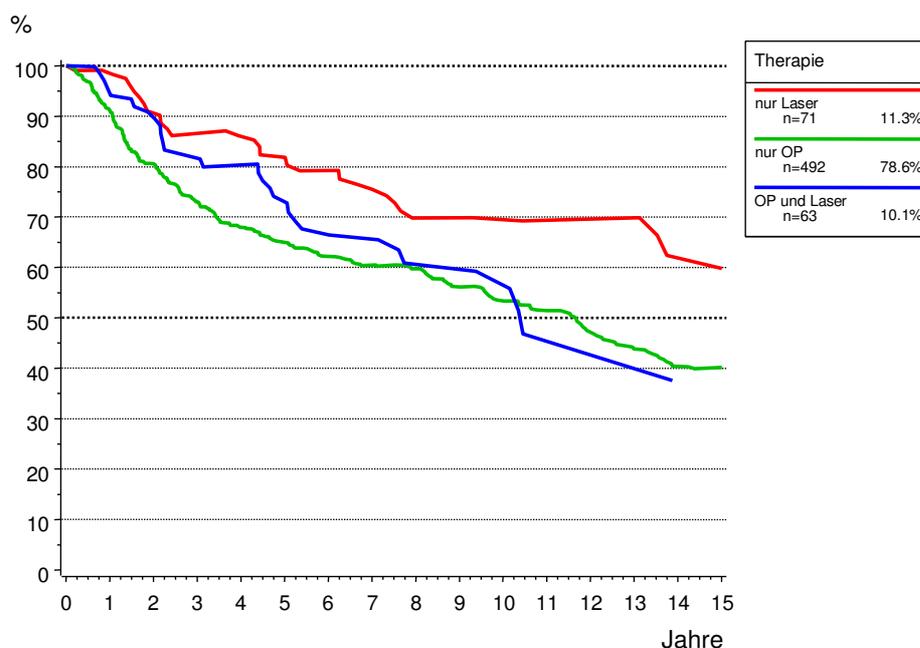


Abbildung 13: Relatives Überleben nach Behandlungsmethode (mit Laser versus ohne Laser)

3.4.2 Spezialisierung der Operateure und Outcome

Die Überlebenszeiten von Patientenkohorten mit unterschiedlich erfahrenen Operateuren variieren. In Abbildung 14 ist dies dargestellt. Zur Einteilung der Gruppen siehe Kapitel 2.3.

Grob kann man sagen, dass die Gruppe 4 die beste Langzeitüberlebensrate aufweist. Nur unwesentlich geringer ist das Überleben der Patienten der Gruppe 1, deren Überlebenskurve die der Gruppe 4 im 3. bis 5. Jahr nach der Operation sogar überschneidet, was auf ein besseres Überleben nach acht und mehr Jahren bedeutet. Das Fünfjahresüberleben der Gruppe 4 beträgt 74%, zehn Jahre nach der OP lebten noch 57% der Patienten aus Gruppe 4. Aus Gruppe 1 lebten nach fünf Jahren noch etwa 70% und nach zehn Jahren noch etwa 51%.

Die Gruppen 2 und 3 weisen in den ersten fünf Jahren sehr ähnliche Überlebensraten auf. Mit einer gemeinsamen Fünfjahresüberlebensrate von etwa 62% liegt die Prognose dieser Gruppen in diesen Jahren nach der Operation deutlich unter dem Fünfjahresüberleben der Gruppen 1 und 4. Dann trennen sich die Überlebenskurven, wobei die Gruppe 2 im weiteren Verlauf mit einer Zehnjahresüberlebensrate von 52% die bessere Prognose hat. Aus der Gruppe 3 leben nach zehn Jahren noch etwa 45% der Patienten. Die bei weitem schlechteste Prognose hat mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 51% und einer Zehnjahresüberlebensrate von 36% die Gruppe 5.

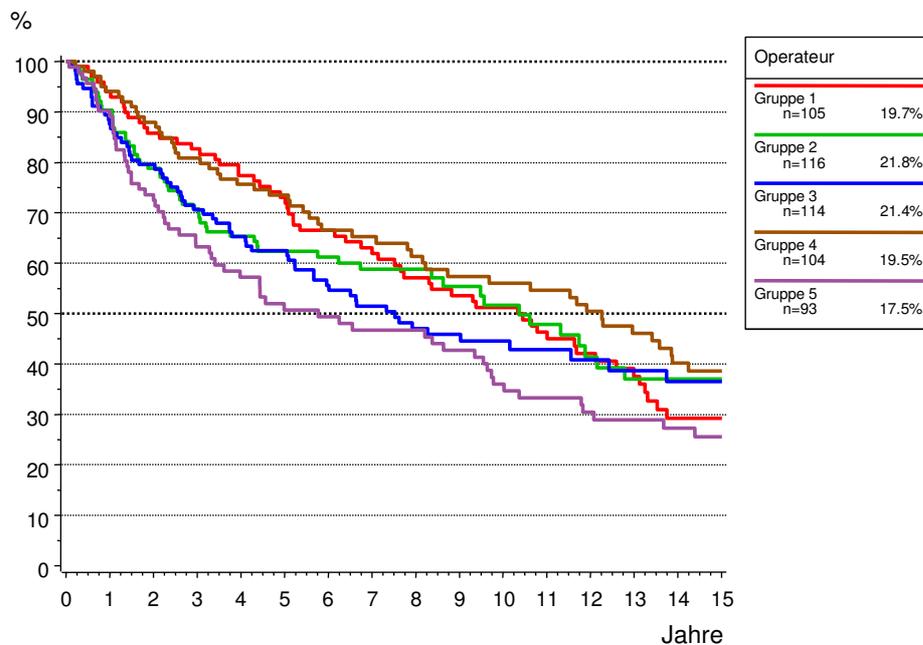


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Erstoperateuren

3.5 Univariate und multivariate Analysen mit dem Cox-Modell

3.5.1 Univariate Analysen mit dem Cox-Modell

Die Abhängigkeit der verschiedenen Prognosefaktoren, der Therapiemaßnahmen und der behandelnden Ärzte untereinander und ihr Einfluss auf das Überleben zeigen die Grenzen der klassischen Deskription. Deshalb ist das Cox-Modell das geeignete Verfahren, um die eigenständigen Einflüsse der Faktoren zu schätzen. In diesem Abschnitt wird zunächst eine univariate Analyse mit dem Cox-Modell durchgeführt. Für jedes Merkmal wird überprüft, welche Ausprägung des Merkmals mit welchem relativen Risiko relativ zum Überleben der Patienten mit der Referenzausprägung verbunden ist. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse dieser Analysen zusammengestellt.

Zur Bewertung des Merkmals Alter wurden folgende fünf Patientengruppen gebildet:

Patienten unter 52 Jahre,

Patienten von 52 bis 59 Jahre,

Patienten von 60 bis 68 Jahre,

und Patienten über 68 Jahre.

Hierbei wurde das Überleben der Patienten unter 52 Jahre als Referenz gewählt. Die Gruppe der 52 bis 59 Jährigen hat ein relatives Risiko von 1,17, wobei das 95%-Konfidenzintervall des relativen Risikos den Wert 1 mit einschließt. Dies bedeutet, dass sich das relative Risiko nicht sicher von 1 unterscheidet. Das relative Risiko der 60-68 jährigen Patienten beträgt 1,35 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,05-1,72. In der Gruppe der 69 jährigen und älteren Patienten ist das relative Risiko 2,60 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,04-3,30. Mit steigendem Alter verschlechtert sich hier die Prognose also gegenüber der Referenzgruppe zunehmend. Mit $p < 0,0001$ ist dies als Einfluss des Alters hoch signifikant. Dies ist nahe liegend, weil das Gesamtüberleben auch registriert wird.

Bezüglich des Geschlechtes konnte in der univariaten Analyse kein signifikanter Unterschied des relativen Risikos festgestellt werden. Bezüglich des Diagnosejahres wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten, bei denen die Diagnose Larynxkarzinom vor dem Jahr 1988 gestellt wurde gegenüber Patienten, bei welchen diese Diagnose nach 1988 gestellt wurde. Auch hierbei konnte in der univariaten Analyse kein signifikanter Unterschied des relativen Risikos gefunden werden. Einen sehr starken Einflussfaktor stellt die kombinierte T-Kategorie dar. Patienten der Kategorie T2 haben schon mehr als das 1,5 fache relative Risiko, Patienten der Kategorie T3 das zweifache und Patienten mit der Kategorie T4 haben fast das vierfache relative Risiko gegenüber dem

Referenzwert der Patienten mit der Kategorie T1. Bei $p < 0,0001$ ist dieses Ergebnis hoch signifikant. Es ist auch bezüglich des geringen Unterschieds zwischen T2 und T3 das Spiegelbild der Abbildung 7.

Larynxkarzinom univariat		Alle (M0 und M1)		
Anzahl der Patienten in der Analyse				
Davon verstorben				
Biologische Einflussfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR	
Alter	<52J	1,00	Referenz	p<0,0001
	52-59J	1,17	0,92-1,50	
	60-68J	1,35	1,05-1,72	
	>=69J	2,60	2,04-3,30	
Geschlecht	Männlich	1	Referenz	n.s. (p=0.22)
	Weiblich	0,83	0,61-1,12	
Diagnosejahr	vor 1988	1	Referenz	n.s. (p=0.80)
	ab 1988	1,02	0,86-1,21	
T-Kategorie	T1	1,00	Referenz	p<0,0001
	T2	1,73	1,38-2,16	
	T3	2,17	1,72-2,74	
	T4	3,69	2,94-4,65	
N-Kategorie	N0/Nx	1,00	Referenz	p<0,0001
	N+	3,15	2,52-3,95	
Grading	G1-2	1,00	Referenz	
	G3-4	1,55	1,28-1,88	
Lokalisation	Glottis	1	Referenz	p<0,0001
	Sub-/Supraglottis	2,14	1,78-2,57	
Therapeutische Einflussfaktoren				
Operationsmethode	Laryngektomie	1,00	Referenz	p<0,0001
	Larynxteilresektion	0,54	0,42-0,70	
	Sonstige OP-Verfahren	0,70	0,56-0,87	
Volumen des Operateurs	Gruppe 1	1,00	Referenz	n.s. (p=0,07)
	Gruppe 2	1,01	0,71-1,44	
	Gruppe 3	1,06	0,75-1,49	
	Gruppe 4	0,80	0,56-1,14	
	Gruppe 5	1,35	0,95-1,90	

Tabelle 13: Cox-Regression zum Überleben univariat

Bei Patienten mit befallenen Lymphknoten erhöht sich das relative Risiko auf über 3 im Vergleich mit den Patienten ohne befallene Lymphknoten. Auch dieses Ergebnis ist hoch signifikant und entspricht Abbildung 6. Setzt man bezüglich der Lokalisation des Larynxkarzinomes das glottische Karzinom als Referenz mit relativem Risiko von 1, so hat das sub- und supraglottische Larynxkarzinom ein etwa doppeltes Relatives Risiko.

Die Operationsmethoden wurden hier eingeteilt in Laryngektomie, Larynxteilresektion und sonstige OP-Verfahren. In der univariaten Analyse zeigt sich, dass die Larynxteilresektion als Behandlungsform bei weniger fortgeschrittenen Erkrankungen nur ein etwa halb so hohes relatives Risiko wie die Laryngektomie aufweist. Die sonstigen OP-Verfahren haben ein relatives Risiko von 0,7 gegenüber der Laryngektomie. Zur Beurteilung des Einflussfaktors „Volumen des Operateurs“ wurde wie oben (siehe Kapitel 2.3) in fünf Operateurgruppen eingeteilt. Es konnte in der univariaten Analyse mit $p = 0,07$ kein vergleichbar deutlicher Unterschied festgestellt werden.

Die Gruppen 4 und 5 zeigten mit dem relativen Risiko von 0,8 und 1,35 wie in der Überlebenskurve (Abbildung 12) die größten Unterschiede.

3.5.2 Multivariate Analysen mit dem Cox-Modell

In der multivariaten Analyse mit dem Cox-Modell werden die Wirkungen der verschiedenen Einflussfaktoren gleichzeitig betrachtet. Man braucht die multivariate Analyse mit dem Cox-Modell, „um alle potentiellen Einflussgrößen in ihrem Zusammenspiel beurteilen zu können“ (Guggenmoos-Holzmann 1996). Die multivariate Analyse steht hierbei in ihrer Aussagekraft über der univariaten Analyse, da sie die Unabhängigkeit eines betrachteten Einflussfaktors prüft, indem sie andere Einflussfaktoren, die eine Signifikanz des betrachteten Einflussfaktors vortäuschen könnten, mit in die Analyse einbezieht. Die Ergebnisse dieser Analyse mit allen, auch den nicht signifikanten Merkmalen, sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

Bezüglich des Alters zeigt sich hier, dass nur die Gruppe der 69 Jährigen und älter eine nennenswerte Erhöhung des relativen Risikos auf 3,42 gegenüber den unter 52 jährigen aufweist. Dies ist im Vergleich zur univariaten Betrachtung in Tabelle 13 eine Erhöhung des Risikos. Geschlecht und Diagnosejahr zeigen sich in der multivariaten Analyse nicht als relevante Prognoseparameter. Das relative Risiko von Patienten mit der kombinierten T-Kategorie T2 haben gegenüber Patienten der Kategorie T1 ein relatives Risiko von 2,03, während Patienten der

Kategorie T3 ein relatives Risiko von nur 1,65 aufweisen. In der Kategorie T4 steigt das relative Risiko wieder auf 2,92.

Patienten mit Tumor positiven Lymphknoten haben in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko von 2,18 gegenüber Patienten ohne befallene Lymphknoten. Patienten mit histologischem Grading von G3-G4 haben gegenüber Patienten mit G1-G2 ein leicht erhöhtes relatives Risiko von 1,44.

Extraglottische Larynxkarzinome haben eigenständig nur ein gering erhöhtes relatives Risiko, d.h. der in der unvariaten Betrachtung gezeigte Effekt wird durch die Prognosefaktoren T (Ausdehnung des Primärherdes), N (Lymphknotenbefall) und G (histologisches Grading) erklärt (vergleiche auch Tabelle 6).

Die therapeutischen Faktoren „Operationsmethode“ und „Volumen des Operateurs“ haben sich in der multivariaten Analyse nicht als signifikante Einflussfaktoren erwiesen.

Larynxkarzinom multivariat		Alle (M0 und M1)		
Anzahl der Patienten in der Analyse		402		
davon verstorben		237		
Biologische Einflussfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenz-Intervall des RR	
Alter	<52J	1,00	Referenz	p<0,0001
	52-59J	1,63	1,08-2,46	
	60-68J	1,40	0,91-2,16	
	>=69J	3,42	2,18-5,38	
Geschlecht	Männlich	1,00	Referenz	p=0,808
	Weiblich	0,93	0,52-1,66	
Diagnosejahr	vor 1988	1,00	Referenz	p=0,347
	ab 1988	0,85	0,60-1,20	
T-Kategorie	T1	1,00	Referenz	p=0,0007
	T2	2,03	1,33-3,11	
	T3	1,65	1,00-2,70	
	T4	2,92	1,68-5,05	
N-Kategorie	N0/Nx	1,00	Referenz	p<0,001
	N+	2,18	1,50-3,18	
Grading	G1-2	1,00	Referenz	p=0,025
	G3-4	1,44	1,05-1,99	
Lokalisation	Glottis	1,00	Referenz	p=0,64
	Sub-/Supraglottis	1,09	0,76-1,56	
Therapeutische Einflussfaktoren				
Operationsmethode	Laryngektomie	1,00	Referenz	n.s.
	Larynxteilresektion	1,09	0,72-1,65	
	Sonstige OP-Verfahren	1,33	0,89-2,00	
Volumen des Operateurs	Gruppe 1	1,00	Referenz	n.s.
	Gruppe 2	1,08	0,67-1,72	
	Gruppe 3	1,04	0,66-1,63	
	Gruppe 4	0,74	0,44-1,22	
	Gruppe 5	1,19	0,75-1,88	

Tabelle 14: Cox-Regression zum Überleben multivariat mit allen Variablen

4. Diskussion

4.1 Basisdaten und Outcome im Vergleich:

4.1.1 Basisdaten:

Zuerst ist zu diskutieren, inwieweit die Kohorten des Tumorregisters München, der SEER-Daten und des Krebsregisters Saarland bezüglich Inzidenzen, Altersstruktur und Verteilung der T-Kategorien mit unserer Klinikkohorte, den Larynxkarzinompatienten der Klinik und Polyklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Klinikum Großhadern vergleichbar sind.

Das Saarländer Krebsregister gibt für das Larynxkarzinom für Männer eine Inzidenz 11,1 pro 100.000 und Jahr an und das TRM von 7,0 pro 100.000 und Jahr. Das Surveillance Epidemiology Endresult-Tumorregister SEER beobachtet eine Inzidenz von 7,2 pro 100.000 und Jahr im Jahr 2000 (nur Männer, alle ethnischen Zugehörigkeiten). In den USA sind die Inzidenzen des Larynxkarzinomes seit 1988 rückläufig (siehe Kapitel 3.1.2).

Unserer Klinikkohorte und die vom Tumorregister München erfassten Larynxkarzinompatienten zeigen beide einen Altersmittelwert von etwa 60 Jahren. Die Spannweite des Alters liegt in unserer Klinikkohorte bei etwa 75 Jahren, die Standardabweichung bei 11,1 Jahren. Die Altersstruktur unserer Klinikkohorte ist mit der der vom Tumorregister München erfassten Larynxkarzinompatienten vergleichbar. Auch die Altersstruktur der SEER-Kohorte liegt in einem vergleichbaren Bereich. Die Inzidenz der über 65 Jährigen ist hier achtmal so hoch als die der unter 65 Jährigen. Dabei findet sich ein Gipfel der Inzidenz in der Altersgruppe von 70-74 Jahre. Die T-Kategorieverteilung unserer Klinikkohorte ist ebenfalls mit der T-Kategorieverteilung Patientenkohorte der TRM-Region ist vergleichbar. Unsere Kohorte weist zu etwa 37% die Kategorie T1 auf, bei der Kohorte des TRM variiert es je nach Jahr der Diagnose zwischen 36% und 39%. Auch die übrigen Kategorien T2 – T4 befinden sich jeweils in derselben Größenordnung (siehe Tabelle 15).

Unsere Klinikkohorte ist also in wichtigen Strukturmerkmalen wie Inzidenz und Altersverteilung mit dem Saarland und SEER vergleichbar. Die Verteilung der T-Kategorien ist mit der Kohorte des Tumorregisters München vergleichbar. Hinweise auf eine Selektion gibt es also nicht.

	HNO-Klinik Großhadern (kombinierte T-Kategorie)	TRM – Larynx (pT-Kategorie je nach Diagnosejahr)
T1	37%	36,2% bis 39,0%
T2	21%	18,5% bis 26,8%
T3	17,7%	17,2% bis 23,3%
T4	17,1%	13,7% bis 25,3%

Tabelle 15: T-Kategorieverteilung der Larynxkarzinompatienten; Großhadern und TRM im Vergleich

4.1.2 Outcome im Vergleich

4.1.2.1 Vergleich mit dem Outcome der Patientenpools von SEER

Die SEER-Kohorte 1975–1979 mit Einschränkung auf „männlich“ und „weiß“ wies ein relatives 5-Jahres-Überleben von 68% auf. Die Kohorte der Jahre 1985 – 1989 wies ein relatives 5-Jahres-Überleben von 69%, die Kohorte der Jahre 1995 – 2001 wies ebenfalls ein relatives 5-Jahres-Überleben von 69% auf. Vergleicht man die Überlebenszeiten der Larynxkarzinompatienten des TRM aufgeteilt nach Diagnosejahr vor 1992 und Diagnosejahr nach 1992 (Jahresbericht 2001/2002 des TRM, S. 71), so weist die Kohorte vor 1992 ein relatives 5-Jahres-Überleben von 70% auf. Dies ist ähnlich den SEER-Werten. Die Kohorte nach 1992 weist ein 5-Jahres-Überleben von 63% auf. Dies liegt unter den SEER-Werten. Nach dem Jahresbericht des TRM 2001/2002 Abb.34, S.71 (Schubert-Fritschle et al. 2004) ist das relative Überleben der Kohorte des Tumorregisters München also vor 1992 besser als das der SEER-Kohorte und nach 1992 schlechter.

Das 5-Jahres-Überleben unserer Klinikkohorte für die Jahre 1978-1986 liegt mit 58 % deutlich unter den von SEER berichteten Werten. Für die Jahre 1987-1995 liegt das 5-Jahres-Überleben für die großhaderner Kohorte bei 64%. Dieser Wert ist durchaus mit den von SEER berichteten Überlebenszeiten vergleichbar.

4.1.2.2 Vergleich mit dem Outcome der Patientenpools Tumorzentrum München

Das 5-Jahres-Überleben der Larynxkarzinompatienten des Tumorregisters München liegt bei einem Diagnosedatum vor 1992 bei etwa 70% und bei einem Diagnosedatum ab 1992 bei etwa 63%. Das 10-Jahres-Überleben derselben Kohorte liegt bei Diagnosedatum vor 1992 etwa bei 57%. Das 9-Jahres-Überleben dieser Kohorte bei Diagnosestellung nach 1992 liegt bei etwa 52%.

Vor 1987 hat unsere Klinikkohorte ein Zehnjahresüberleben von 40% und von 44% ab 1987. Das Fünfjahresüberleben beträgt 58% vor 1987 und 64 % ab 1987.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass das Outcome der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Großhadern im Zehnjahresüberleben noch deutlich unter dem der Larynxkarzinompatienten des Tumorregisters München insgesamt liegt.

4.2 Outcome Stadienspezifisch im Vergleich

4.2.1 Outcome Stadienspezifisch im Vergleich mit der Kohorte des Tumorregisters München

Im Folgenden sollen die Überlebensraten der großhaderner Larynxkarzinompatienten mit den Überlebensraten der Larynxkarzinompatienten des Tumorregisters München aufgegliedert nach T-Kategorie, Lymphknotenstatus und Grading verglichen werden. Die Daten der TRM-Kohorte stammen aus dem Jahresbericht 2001/2002 des Tumorregisters München S.72 und S.73, Abb. 35, Abb. 36 und Abb.38 (Schubert-Fritschle et al. 2004). Beim Vergleich der Überlebensraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie zeigt sich, dass die großhaderner Kohorte jeweils höchstens 5% unter der TRM-Kohorte liegt (Tab.16).

	T1		T2		T3		T4	
	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	5 JÜL	10JÜL	5 JÜL	10JÜL	5JÜL	10JÜL
HNO-Klinik Großhadern (kombinierte T-Kategorie)	88%	78%	65%	55%	60%	48%	40%	22%
TRM – Larynx (pT-Kategorie)	92%	83%	68%	57%	62%	48%	45%	27%

Tabelle 16: Überlebensraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie im Vergleich

In der Kategorie T3 liegt sie mit etwa 60% nur 2% unter der entsprechenden 5 Jahres-Überlebensrate der TRM-Kohorte. Die 10 Jahresüberlebensrate der Kategorie T3 sind bei beiden Kohorten gleich. Die größten Unterschiede zeigen sich in den Kategorien T1 und T4. Aber auch hier betragen die Unterschiede nicht mehr als 5%.

Die Überlebensraten in Abhängigkeit von der T-Kategorie unserer großhaderner Klinikkohorte liegen also etwas unter denen der Kohorte des TRM, aber dennoch in derselben Größenordnung. Noch geringer sind die Unterschiede, was die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus betrifft (Tab.17). Hier betragen die Unterschiede der Überlebensraten jeweils nur 2%-3%. Die Ausnahme bildet hier die 10-Jahres-Überlebensrate der Kategorie N1. Nach 10 Jahren leben noch etwa 38% der Larynxkarzinompatienten mit der Kategorie N1 der Kohorte des Tumorregisters München, während aus der Kohorte der großhaderner Larynxkarzinompatienten derselben Kategorie nur noch etwa 30 % leben. Das 5-Jahres-Überleben in der Kategorie N1 unterscheidet sich allerdings nur um 1%, ist also annähernd gleich.

Auch bezüglich der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus kann man also sagen, dass die Überlebensraten der großhaderner Kohorte zwar unter den Überlebensraten der TRM-Kohorte liegen, aber sich dennoch beide in derselben Größenordnung befinden. In Tabelle 17 sind die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus einander gegenübergestellt.

	Nx		N0		N1		N>1	
	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	5 JÜL	10 JÜL	5 JÜL	10 JÜL	5 JÜL	10 JÜL
HNO-Klinik Großhadern (kombinierte N-Kategorie)	70%		80%	68%	50%	30%	30%	17%
TRM – Larynx (pN-Kategorie)	68%		82%	71%	49%	38%	31%	19%

Tabelle 17: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus im Vergleich

	G1		G2		G3	
	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate	5 JÜL	10 JÜL	5 JÜL	10 JÜL
HNO-Klinik Großhadern	77%	68%	68%	52%	52%	38%
TRM – Larynx	76%	70%	66%	50%	54%	39%

Tabelle 18: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading im Vergleich

Die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading der großhaderner Kohorte und der TRM-Kohorte sind fast gleichwertig (Tab. 18). Sie unterscheiden sich um maximal 2%. Dennoch hat die Kohorte jeweils die 1-2% bessere Überlebensrate. Die Ausnahme bildet hier die 5 Jahres-Überlebensrate der Kategorie G1. Hier liegt die großhaderner Kohorte mit 77% etwa 1% über der TRM-Kohorte. Außerdem liegt die großhaderner Kohorte mit 68% und 52% in der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate jeweils etwa 2% über den entsprechenden Überlebensraten der TRM Kohorte. Zur Übersicht sind die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading in Tabelle 18 wiedergegeben.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die großhaderner Larynxkarzinompatienten ähnliche nach T-Kategorie, Lymphknotenstatus und Grading aufgegliederte Überlebensraten aufweisen, wie die Larynxkarzinompatienten des Tumorregisters München.

4.2.2 Outcome stadienspezifisch im Vergleich mit Überlebensraten aus der Literatur

Für die Kategorie T1 werden in der Literatur 5 Jahres-Überlebensraten von 97% bis 98% genannt. Die 97% 5-Jahres-Überlebensquote beziehen sich auf 404 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom der Kategorie T1 N0 M0, die sich einer offenen Larynxteilresektion unterzogen hatten (Spector et al. 1999). Von 291 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom der Kategorie T1 N0, welche sich einer Radiotherapie unterzogen hatten, lebten nach 5 Jahren noch 98% (Mendenhall et al. 2001). Von den Larynxkarzinompatienten der Kategorie T1 des Klinikums Großhadern lebten zum Vergleich nach 5 Jahren nur noch 88%, also 10% weniger als in der Literatur. Allerdings muss dem hinzugefügt werden, dass es sich hierbei um Patienten mit Larynxkarzinomen aller Lokalisationen, aller N- und aller T-Kategorien handelt und glottische Larynxkarzinome wegen der besseren Operabilität eine bessere Prognose aufweisen. Von 146 Patienten mit einem glottischen Larynxkarzinom der Kategorie T2a N0 lebten nach 5 Jahren noch 95%, von 82 Patienten mit einem glottischen Larynxkarzinom der Kategorie T2b N0 lebten nach 5 Jahren noch 90% (Mendenhall et al 2001). Von den Larynxkarzinompatienten der Kategorie T2 des Klinikums Großhadern lebten nach 5 Jahren noch 65%, also weit weniger. Auch hier muss angemerkt werden, dass sich die Zahlen der großhaderner Kohorte auf Patienten mit einem Larynxkarzinom aller Lokalisationen und aller N- und M-Kategorien bezieht. Die genannten Überlebensraten sind also nur eingeschränkt vergleichbar. Von über 200 Patienten mit einem fortgeschrittenen Larynxkarzinom der Kategorien T3-T4, welche in einem Krankenhaus in Mexiko mit einer Kombination aus chirurgischer Therapie und Radiotherapie behandelt wurden,

lebten nach 5 Jahren noch 77,5% (Rodriguez-Cuevas 1993). Im Stanford University Hospital wurden bei ebenfalls über 200 Larynxkarzinompatienten der Kategorien T3 und T4 die Überlebensraten berechnet. Dort lebten nach 5 Jahren noch 48 % der Patienten und nach 10 Jahren noch 34% der Patienten (Nguyen-Tan 2001). Von den Larynxkarzinompatienten der Kategorie T3 des Klinikums Großhadern lebten nach 5 Jahren noch 60%, nach zehn Jahren 48%. Von den Larynxkarzinompatienten der Kategorie T4 des Klinikums Großhadern lebten nach 5 Jahren noch 40%, nach zehn Jahren 22%.

Die insgesamt großen Unterschiede im Survival sind eventuell durch eine unterschiedliche Verteilung anderer Prognosefaktoren, z.B. des Lymphknotenstatus bedingt, so dass zum Vergleich unserer Ergebnisse mit den stadienspezifischen Überlebensraten aus der Literatur in jedem Fall eine multivariate Analyse notwendig wäre.

4.3 Einfluss der Stadienverteilung des Patientenpools auf Veränderungen im Outcome

Wie in Kapitel 1.1 ausgeführt, beschreibt der Jahresbericht 2000/2001 des Tumorregisters München (Schubert-Fritschle et al. 2004) eine Verschlechterung der Prognose des Larynxkarzinoms in den neunziger Jahren gegenüber den achtziger Jahren in seiner Einzugskohorte (siehe Abbildung 1). Im folgenden Kapitel soll diskutiert werden, ob eine ungünstigere Verteilung der T-Kategorien und des Lymphknotenstatus als Prognose bestimmende Faktoren diese Veränderungen im Outcome bewirkt haben kann.

Als erstes muss daraufhin gewiesen werden, dass an der Kohorte der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern eine solche Verschlechterung des Outcomes nicht nachvollzogen werden kann. Um auf etwa gleiche Patientenzahlen zu kommen wurde die großhaderner Kohorte nach Diagnosejahr in die zwei Zeitperioden 1978-1986 und 1986-1995 eingeteilt. In der Überlebensanalyse hatte die Kohorte 1987-1995 gegenüber der Kohorte 1978-1986 sogar etwas bessere Überlebensraten (siehe Kapitel 3.3.1 Abbildung 3).

Bei der Aufarbeitung der erfassten Daten ergab sich kein Hinweis darauf dass sich die Verteilung der T-Kategorien der Patienten mit Diagnosedatum 1987-1995 gegenüber der Verteilung der T-Kategorien der Patienten mit Diagnosedatum 1978-1986 entscheidend verändert hätte. Es gab im Zeitraum 1987-1995 gegenüber dem Zeitraum 1978-1986 etwa 1% weniger lymphknotenpositive Patienten. Auch die hohen T-Kategorien T3 und T4 kamen im Zeitraum 1987-1995 um etwa 3%

seltener vor als im Zeitraum 1978-1986. Die genaue Datenlage ist in der Ergebnispräsentation im Kapitel 3.2.2 „T-Kategorien und deren Altersverteilung“ in Tabelle 5 wiedergegeben.

Dennoch stellen sowohl die T-Kategorie als auch der Lymphknotenstatus sowohl univariat als auch multivariat einen signifikanten und starken Einflussfaktor dar. Dies zeigt sich sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell.

Nach der multivariaten Analyse haben Patienten mit Kategorie T3 im Vergleich zu T1 ein relatives Risiko von 1,65 und Patienten mit der Kategorie T4 ein relatives Risiko von 2,92 zu versterben. Patienten mit positivem Lymphknotenstatus haben im Vergleich zu N0/Nx ein relatives Risiko von 2,18 zu versterben. Die Daten sind in der Ergebnispräsentation in den Kapiteln 3.5.1 „Univariate Analysen mit dem Cox-Modell“ und 3.5.2 „Multivariate Analysen mit dem Cox-Modell“ in den Tabellen 13 und 14 zusammengestellt.

Ob sich das Outcome vor und nach 1988 unterscheidet, kann multivariat durch die Einbeziehung einer Variablen für die Zeitperiode untersucht werden. Es ergibt sich zwar eine relative Risikoreduktion mit 0,85. Es gibt also nach Adjustierung auf die wichtigsten Prognosefaktoren eine geringfügige Verbesserung, die sich in der univariaten Darstellung der Überlebenskurven (Abb. 7) auch zeigte, die aber nicht signifikant ist.

Es hat also in der Kohorte der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern weder eine Verschlechterung der Überlebensraten der Zeiträume 1978-1986 und 1987-1995 im Vergleich, noch eine wesentlich ungünstigere Verteilung der nachgewiesenermaßen signifikanten Prognosefaktoren T-Kategorie und Lymphknotenstatus in diesen Zeiträumen stattgefunden. An der Kohorte der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern mit Diagnosedatum 1978-1995 ist eine Verschlechterung der Prognose jedenfalls nicht nachzuvollziehen.

4.4 Beurteilung der Einflusses der Spezialisierung eines Chirurgen auf das Outcome /

Volumeneffekt der Chirurgen

Unter Volumeneffekt versteht man einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der Patienten, die ein Chirurg operiert, und dem Outcome also hier die Überlebenszeiten dieser Patienten. Man geht also davon aus, dass ein Chirurg in einer bestimmten Operationsmethode mehr Erfahrung beziehungsweise Routine erworben hat, wenn er diese häufig ausführt. Diese

Routine drückt sich dann in einer besseren Operationsqualität und letztlich in besseren Überlebenszeiten der operierten Patienten aus. Dieses Phänomen ist aus der Literatur hinreichend bekannt. So waren bei prostatektomierten Männern die postoperative und die Spätkomplikationsrate verringert, wenn die Operation in einem high volume hospital von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wurde (Begg 2002).

Auch für Krankenhäuser insgesamt wurde ein Volumeneffekt nachgewiesen. Bezüglich Ösophagus und Pankreas wurde beispielsweise gefunden, dass Patienten in Kliniken mit hoher Fallzahl eine geringere Mortalität aufweisen. Auch die Langzeitprognose dieser Patienten ist besser als die der Patienten von Häusern mit geringerer Fallzahl. Tumorchirurgie des Ösophagus und Pankreas sollte in Kliniken mit hoher Fallzahl ausgeführt werden (Hölscher 2004). Stockton et al. verglichen retrospektiv das Outcome spezialisierter Tumorzentren mit dem Outcome von Kreiskrankenhäusern. Es wurden die Daten von 14 527 Patienten ausgewertet. Die Tumorzentren zeigten auch hier signifikant bessere Ergebnisse (Stockton 2000). Selbst in high-volume Krankenhäusern können die Patienten allerdings ihre Überlebenschance verbessern, wenn sie Chirurgen wählen, die diese Operation häufig durchführen (Birkmeyer, 2003). Verständlicherweise muss ein hohes Volumen eines Chirurgen so aussehen, dass dieser Chirurg sich auf einige wenige bestimmte Operationen spezialisiert, und diese sehr häufig durchführt.

Es kann nicht sein, dass ein Chirurg versucht, sein Volumen einer bestimmten Operation zu erhöhen indem er zusätzlich zu seiner bisherigen Bandbreite einfach mehr Patienten, welche dieser bestimmten Operation bedürfen, behandelt. Denn dann hätte der Chirurg für den einzelnen Patienten noch weniger Zeit und Aufmerksamkeit, was wiederum zu einem schlechteren Outcome führen würde.

Ein Beispiel für den Zusammenhang zwischen personeller Kapazität und Outcome gibt eine große kanadische Studie mit 126.754 Patienten (Bell, 2001). Dort zeigte sich, dass die geringere Personalbesetzung an Wochenenden und die Tatsache, dass am Wochenende weniger notfallmäßige Maßnahmen (Fiberoptische Bronchoskopie, Ösophagogastroduodenoskopie, MRT, Echokardiographie, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Herzkatheter) durchgeführt werden, zu einer längeren Wartezeit der am Wochenende eingewiesenen Patienten auf diese notfallmäßigen Maßnahmen und zu einer insgesamt längeren Liegedauer dieser Patienten führt (Bell, 2001). Es muss sich also um eine Verringerung der Bandbreite der von einem Chirurgen durchgeführten Operationen handeln, also um eine weitere Spezialisierung. Ein Trend in diese Richtung zeigt sich schon darin, dass es den Facharzt Chirurg nicht mehr gibt, sondern Fachärzte

für Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie, etc. Weiterhin gibt es Bestrebungen hin zu mehr Spezialzentren mit hohem Volumen für bestimmte Eingriffe (Epstein 2002). Allerdings „muss der wahre Erfolg langfristig ein sich näher Kommen und ein Sinken beider Mortalitäten sein“ (Epstein 2002).

Es gibt allerdings auch Stimmen gegen die Theorie des Volumeneffektes, obwohl die medizinische Versorgung im Überleben und im Verlauf in großen Häusern besser zu sein scheint. In einer großen Metaanalyse wurde gezeigt, dass man diesen Verlauf bei weitem nicht als abschließend betrachten sollte, da diese Studien methodische Mängel enthalten. Bezüglich des gegenwärtigen Trends der Evidenz basierten Vorgehensweise betont dieser Review die mangelnde Tauglichkeit wissenschaftlicher Informationen als verlässliche Wegweiser um ein besseres Gesundheitssystem zu schaffen (Grilli1998). Auch wenn der Zusammenhang intuitiv einsichtig sein mag, ist grundsätzlich für jede Behandlung erst ein Nachweis zu führen. Denn es ist andererseits wohl überzogen, für jeden seltenen Eingriff ein deutsches Zentrum zu fordern, der auch von einem erfahrenen Operateur adäquat durchgeführt werden kann.

In den Überlebensraten der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Großhadern in Abhängigkeit vom dem Volumen der Operateure sieht man eindeutige Unterschiede (siehe Kapitel 3.4.2 Abbildung 10).

Fast erwartungsgemäß hat die Gruppe 1 mit den häufigeren Eingriffen bessere Ergebnisse als die Gruppe 2, welche bessere Ergebnisse hat als die Gruppe 3, welche bessere Ergebnisse hat als die Gruppe 5. Einziger Ausreißer aus der Rangordnung nach der Operationsfrequenz ist die Gruppe 4, deren Ergebnisse sich im Bereich der Gruppe 1 befinden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die im OP-Buch unter „Erstoperateur“ genannten Operateure je nach Häufigkeit dieser Nennung in 5 Gruppen mit je etwa gleichviel Patienten aufgeteilt (die genaue Aufteilung findet sich in Kapitel 2.3). Um die Überlebensdaten der Patienten der verschiedenen Chirurgen vergleichen zu können, muss man allerdings die Stadien beziehungsweise die T- und die N-Kategorien der Tumorerkrankungen und das Alter der Patienten mit in die Überlegungen einbeziehen, da sonst bessere Überlebensraten durch bessere Ausgangssituationen vorgetäuscht werden könnten. Es zeigt sich in den Daten der Larynxkarzinompatienten des Klinikums Großhadern, dass zwischen den Zeiträumen 1978-1986 und 1987-1995 deutliche Unterschiede in der Verteilung der T- und N-Kategorien der von den einzelnen Operateurgruppen operierten Patienten bestehen (siehe Kapitel 3.2.4 Tabelle 10). So operierte zum Beispiel die Gruppe mit

dem geringsten Volumen, nämlich Gruppe 5 im Zeitraum 1978-1986 15,7% der lymphknotenpositiven Patienten und 29,4% der Patienten mit der T-Kategorie T3-T4. Im Zeitraum 1987-1995 operierte dieselbe Gruppe 44,2% der lymphknotenpositiven Patienten und 55,8% der Patienten mit den Kategorien T3-T4. Dieses legt den Schluss nahe die vom Tumorregister München vorgelegten schlechteren Überlebensraten in den neunziger Jahren (siehe Kapitel 1.1) könnten durch eine Verschiebung von schwierigeren Patienten zu Operateuren mit geringerem Volumen mitbedingt sein. Zwei Punkte sprechen gegen diese Theorie: 1. Die vom Tumorregister München beschriebene Verschlechterung kann anhand der Daten der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern nicht nachvollzogen werden. Die Kohorten der Zeiträume 1978-1986 und 1987-1995 weisen vergleichbare Überlebensraten auf, beziehungsweise die spätere Kohorte hat sogar teils etwas bessere Ergebnisse (siehe Kapitel 3.3.1 Abbildung 3).

2. Sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell hat sich das Volumen des Operateurs nicht als signifikanter Einflussfaktor erwiesen.

Es muss also konstatiert werden, dass das Volumen des Operateurs zumindest anhand der Daten der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern nicht für schlechtere Ergebnisse innerhalb der Klinik und damit auch nicht für die vom Tumorregister München beschriebene Verschlechterung der Überlebensraten von Larynxkarzinompatienten verantwortlich gemacht werden kann.

4.5 Beurteilung des Einflusses der Operationsmethode auf das Outcome

Die Literatur beschäftigt sich immer wieder mit dem Einfluss der Behandlungsmethode auf das Outcome bei Larynxkarzinompatienten. Beim Vergleich von neun verschiedenen OP-Methoden zur Behandlung des Larynxkarzinomes zeigte keine Methode gegenüber den anderen Methoden einen Überlebensvorteil. Weder insgesamt, noch nach Stadien eingeteilt (Sessions 2005). Allerdings wurde die Laserchirurgische Methode in dieser Studie nicht bewertet. Mendenhall vergleicht in seinem Review „Management of T1-T2 Glottic Carcinoma“ (Mendenhall 2004) Survival-Ergebnisse verschiedener Studien mit dem Ergebnis, dass sich die Überlebenszeiten der verschiedenen Behandlungsmethoden kaum unterscheiden.

Im Folgenden soll anhand der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern diskutiert werden, ob der vermehrte Einsatz der Laserchirurgie in der Behandlung des Larynxkarzinoms ursächlich an der vom Tumorregister München vorgelegten Prognoseverschlechterung des Larynxkarzinoms in den neunziger Jahren gegenüber den achtziger Jahren beteiligt sein könnte. Es haben im Klinikum Großhadern in der Einsatzhäufigkeit der Laserchirurgie bei der Behandlung des Larynxkarzinoms Veränderungen zwischen den Zeiträumen 1978-1987 und 1988-1996 stattgefunden. Die Laserchirurgie wurde im Klinikum Großhadern bei Larynxkarzinompatienten im Zeitraum 1978-1987 überhaupt noch nicht eingesetzt, im Zeitraum 1988-1996 wurde der Laser dagegen in 40%, also fast der Hälfte der Operationen eingesetzt (siehe Kapitel 3.2.4 Tabelle 9). Allerdings kann das vom Tumorregister München beobachtete Absinken der Prognose in den neunziger Jahren gegenüber den achtziger Jahren für die Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern nicht nachvollzogen werden.

Im Klinikum Großhadern wurde für den Zeitraum 1987-1996 keine schlechtere Prognose der Larynxkarzinompatienten beobachtet als für den Zeitraum 1978-1986 (siehe Kapitel 3.3.1 Abbildung 3). Der vermehrte Einsatz der Laserchirurgie im Zeitraum 1988-1996 im Vergleich zum Zeitraum 1978-1987 kann anhand dieser Datenlage jedenfalls für das Klinikum Großhadern für keine Verschlechterung der Prognose der Larynxkarzinompatienten verantwortlich gemacht werden.

Die Larynxkarzinompatienten, welche ausschließlich mit dem Laser operiert wurden wiesen erheblich bessere Langzeitüberlebensraten auf als solche, welche konventionell operiert wurden (siehe Kapitel 3.4.1 Abbildung 9). Allerdings wird die Laserchirurgische Methode bevorzugt bei Patienten mit geringem Lokalbefund bzw. niedriger T-Kategorie (vor allem T1 und T2) eingesetzt. Bei fortgeschrittenem Lokalbefund wird eher konventionell operiert. So wurden im Klinikum Großhadern insgesamt 35% der Patienten der Kategorie T1 mittels Laser operiert. Patienten der Kategorie T4 wurden allerdings nur in 6,4% mittels Laser operiert (siehe Kapitel 3.2.4 Tabelle 8).

Es ist also davon auszugehen, dass die ungünstigeren Überlebensraten der konventionell operierten Patienten durch das weiter fortgeschrittene Ausgangsstadium bedingt sind und nicht durch die Behandlungsmethode. Sie ist kein unabhängiger Prognosefaktor. Diesen Sachverhalt

zeigen auch die Analysen mit dem Cox-Modell: In den univariaten Analysen haben „sonstige OP-Verfahren“, unter welche auch die Laserchirurgie fällt, ein Relatives Risiko von 0,7 gegenüber der Laryngektomie mit einem relativen Risiko von 1. Sie haben also eine etwas geringere Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses „Versterben“. Die Laryngektomie ist eine Operationsmethode, welche nur bei fortgeschrittenen Lokalbefunden eingesetzt werden muss (siehe Kapitel 1.4.2). Bei den univariaten Analysen mit dem Cox-Modell ist auch die Verquickung mit anderen Prognosefaktoren noch gegeben, so dass von einem Prognosefaktor noch nicht sicher gesagt werden kann, ob er ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Diese Frage klären die multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell. Bei den multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell der Daten der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern hat sich ergeben, dass die Operationsmethode „sonstige OP-Verfahren“ gegenüber der Operationsmethode „Laryngektomie“ keinen signifikanten Prognosefaktor darstellt.

Alle diese Tatsachen weisen also darauf hin, dass anhand der Daten der Larynxkarzinompatienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München, Klinikum Großhadern die OP-Methode für keine niedrigeren Überlebensraten im Zeitraum 1978-1986 gegenüber dem Zeitraum 1987-1995 verantwortlich zu machen ist.

4.6 Reagieren im Sinne der Versorgungsforschung

Die Wirksamkeit einer innovativen therapeutischen oder diagnostischen Maßnahme oder deren Vorteil gegenüber dem bisherigen Standard wird in klinisch kontrollierten Studien nachgewiesen. Darüber hinaus ist es aber essentiell zu beobachten, wie diese Maßnahme im klinischen Alltagsleben greift. Mit diesem Ziel wurde das Konzept der Versorgungsforschung („Health Services Research“) entwickelt. Die Versorgungsforschung definiert sich inhaltlich folgendermaßen: „Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen. Zu diesem Zwecke studiert die Versorgungsforschung, wie Finanzierungssysteme, soziale und individuelle Faktoren, Organisationsstrukturen und –prozesse und Gesundheitstechnologien den Zugang zur Kranken- und Gesundheitsversorgung sowie deren Qualität und Kosten und letztendlich unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden beeinflussen. Die Beobachtungseinheiten umfassen Individuen, Familien, Populationen, Organisationen, Institutionen, Kommunen, etc.“(Schwartz 2004)

Hierdurch grenzt sich die Versorgungsforschung von „klinischen Studien zur efficacy (die also unter Idealbedingungen durchgeführt werden)“ (Schwartz 2004) ab. Die interne Validität ist in der Regel bei klinisch kontrollierten Studien hoch, da durch die annähernd idealen Bedingungen eine weitgehende Kontrolle der Störvariablen erreicht werden kann. Durch zum Teil rigide Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Alter, Komorbidität, Komedikationen und Performancestatus z.B. nach Karnofsky werden neue Versorgungsstandards in der Regel nur an Untergruppen geprüft, die nur einen Bruchteil der zu versorgenden Patienten in der Bevölkerung betreffen. Deshalb ist die Verallgemeinerungsfähigkeit der Ergebnisse für die Versorgung der Bevölkerung, also die externe Validität, mit Methoden der Versorgungsforschung kritisch zu untersuchen. Die Versorgungsforschung ist für effektives und wirtschaftliches Arbeiten im Gesundheitssystem von enormer Bedeutung, da die besten Innovationen wertlos sind, wenn sie sich nicht unter klinischen Alltagsbedingungen bewähren. Die Bundesärztekammer hat es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, die Versorgungsforschung in der BRD zu fördern, da „die Versorgungsforschung international etabliert, aber in Deutschland ein Stiefkind sei“ (Schwartz 2004).

Letztlich resultiert die Fragestellung dieser Arbeit aus einer Aktivität im Rahmen der Versorgungsforschung. Das Tumorregister München analysiert kontinuierlich die Versorgungsergebnisse im Hinblick auf Klinikunterschiede und Veränderungen über die Zeit. Wenn nach innovativen Standards Veränderungen ausbleiben oder sich Versorgungsergebnisse verschlechtern, sind Fragen zu stellen. Das unterstreicht die Bedeutung des Monitorings von bevölkerungsbezogenen Versorgungsdaten für die Qualität der Versorgung und die Weiterentwicklung der Medizin durch die Versorgungsforschung, die eigentlich a priori ein integraler Bestandteil einer empirischen Wissenschaft sein sollte.

4.7 Die Situation der Datenerfassung und Mitarbeit der betroffenen Abteilung

Die Nacherhebung der Daten aus den OP-Büchern gestaltete sich etwas umständlich, da für die ausgewerteten Zeiträume noch traditionelle OP-Bücher aus Papier verwendet wurden. So war die Auswertung mit Besuchen in verschiedenen Lagerräumen verbunden. Dies ist wohl die Historie, dennoch soll für elektronische OP-Bücher plädiert werden. Mehr EDV im OP ist sicher sinnvoll, so dass man später direkt über den Rechner Zugang zu den OP-Büchern hat.

Im Sinne der Versorgungsforschung zur optimalen Therapievalidierung und effektiveren Therapieplanung ist eine engere Zusammenarbeit aller Tumorbehandelnden Einrichtungen mit dem Tumorregister München wünschenswert.

Dazu gehört auch ein Austausch zwischen dem Tumorregister mit den Mitarbeitern der behandelnden Kliniken. Generell sollte jede Therapieoption als Studie überwacht, genau durchdacht und mit früheren Daten verglichen werden. Auch sollten heute ohne Ausnahme alle Tumorpatienten mit Basisdaten in Tumorregistern erfasst werden, damit keine Chance zur Therapievalidierung verpasst wird. Wegen interdisziplinärer Versorgung sollte man die verschiedenen Fachgebiete besser integrieren und ihnen unter Wahrung des Datenschutzes leichter Zugang zu den benötigten Patientenakten gewähren. Zu den Aufgaben der Kliniken sollte gehören, dass jede Klinik einen Jahresabschlussbericht erarbeitet, welcher die Patientenzahl mit vollzähligen Basisdaten vollständig wiedergibt.

4.8 Hypothesen und Aussicht in die Zukunft

Zur weiteren Abklärung der Verschlechterung der Prognose des Larynxkarzinomes in den neunziger Jahren gegenüber den achtziger Jahren im Tumorregister München sollten zusätzliche Aktivitäten geplant werden.

Zuerst sind unsere Hypothesen in Klinikvergleichen anhand der Daten aller verfügbaren Häuser zu prüfen. Dies erfordert ein noch intensiveres Auseinandersetzen mit den vorhandenen Daten, eine Optimierung der Datenlage und ein Überarbeiten der Krankheitsrezidive. Für die Zukunft ist es weiterhin wichtig, bewusst auf therapeutische und diagnostische Innovationen zu reagieren. Das bedeutet, dass diese in Studien gesicherten therapeutischen und diagnostischen Innovationen zunächst als Zäsuren für die Auswertung bekannt sind und bei Therapieinnovationen sich auch in den Daten widerspiegeln sollten.

Veränderungen der Überlebensraten sollte stets nachgegangen und die Hypothesen als Erklärungsmodelle auf ihre Signifikanz überprüft werden. Dazu wäre eine problemlose Verfügbarkeit der Daten online wünschenswert und gegebenenfalls auch eine Online-Erfassung durch die Kliniken unter Kosten-Nutzen Aspekten zu erproben. Für eine aussagekräftige Nachbearbeitung der Daten wäre es wichtig, alle Patienten zu erfassen. Durch eine effiziente Dokumentation sollten die relevanten Daten möglichst vollständig dokumentiert werden. Eine jährliche Kontrolle der Daten in Zusammenarbeit mit den betroffenen Abteilungen könnten gewährleisten, dass die verfügbaren Daten hinsichtlich des Patientenpools und der durchgeführten Therapien ein verlässliches Abbild der Realität darstellen. Gleichzeitig sollte stets als Kontrolle ein Vergleich mit den historischen Daten stattfinden. Dazu müssen die Inhalte der Dokumentation ständig den aktuellen Bedürfnissen angepasst werden.

Historische Daten müssen zu Vergleichen herangezogen und wo nötig durch Nacherfassungen vervollständigt werden. Die Bedeutung solcher Forderungen für die Qualitätssicherung ist in Bezug auf 20-30 häufigere Tumoren und bei etwa 25.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu diskutieren. Auch angesichts aller noch möglichen technischen Verbesserungen ist das Arbeitsvolumen realistisch einzuschätzen und Arbeitsteilung mit den Kliniken zu bewältigen.

5. Zusammenfassung

5.1 Fragestellung:

Die Prognose des Larynxkarzinomes hat sich in den neunziger Jahren gegenüber den Achtzigern im Einzugsgebiet des Tumorregisters München verschlechtert. Ziel der Arbeit ist es, Hypothesen zu möglichen Ursachen abzuklären.

5.2 Methodik:

Wir verglichen in einer Kohortenstudie das Outcome in den Achtziger Jahren mit dem Outcome in den neunziger Jahren. Dabei benutzten wir die vom Tumorregister München zur Verfügung gestellten Patientendaten der Larynxkarzinompatienten der HNO-Klinik Großhadern. Außerdem erfolgte eine partielle Nacherhebung bezüglich dem jeweils verantwortlichen Operateur und der jeweils durchgeführten Operationsmethode als angebliche Einflussfaktoren.

Zielkriterium waren das relative Überleben und das Gesamtüberleben.

5.3 Ergebnisse:

Es hat keine signifikante Veränderung der Verteilung der T- und N-Kategorien zwischen den Zeiträumen 1978-1986 und 1987-1995 gegeben. Die Überlebensraten in Abhängigkeit von der T- und N-Kategorie sind unterschiedlich. Die T- und die N-Kategorien sind signifikante Prognosefaktoren in den uni- und multivariaten Analysen nach dem Cox-Modell. Die Operationsmethode hat nach den Ergebnissen unserer Studie keinen Einfluss auf das Outcome. Bei der Anzahl der Operationen pro Operateur haben sich im Verlauf der Zeit Veränderungen ergeben. Aber selbst in der univariaten Analyse war der Effekt nicht signifikant ($p \sim 0,06$). Nach Adjustierung auf die Prognosefaktoren zeigte sich in den multivariaten Analysen mit dem Cox-Modell nicht einmal eine Tendenz.

5.4 Schlussfolgerung:

Trotz Nacherhebung des Operationsvolumens, der Ärzte und der Operationsmethode konnte die Ursache der Verschlechterung der Prognose des Larynxkarzinomes in den neunziger Jahren gegenüber den achtziger Jahren durch diesen Ansatz nicht geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

Akbas Y, Demireller A.

Oncologic and functional results of supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 May;132(5):783-7.

Bailey, B.J., H. F. Biller.

Surgery of the Larynx.

Saunders, Philadelphia 1985

Barbosa MM, Araujo VJ Jr, Boasquevisque E, Carvalho R, Romano S, Lima RA, Dias FL, Salviano SK.

Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis.
Laryngoscope. 2005 Apr;115(4):724-30.

Berendes, J.

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik, in 6 Bd.

2. Auflage Thieme, Stuttgart 1983

Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT.

Variations in morbidity after radical prostatectomy.

N Engl J Med. 2002 Apr 11;346(15):1138-44.

Bell CM, Redelmeier DA.

Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays.

N Engl J Med. 2001 Aug 30;345(9):663-8. Erratum in: N Engl J Med 2001 Nov 22;345(21):1580.

Bhattacharyya N, Nayak VK.

Survival outcomes for second primary head and neck cancer: a matched analysis.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Jan;132(1):63-8.

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL.

Surgeon volume and operative mortality in the United States.

N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2117-27.

Bocciolini C, Presutti L, Laudadio P.

Oncological outcome after CO2 laser cordectomy for early-stage carcinoma.

Acta Otolaryngol Ital. 2005 Apr;25(2):86-93

Böcker W, Denk H, Heitz PU.

Pathologie.

2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena 2001

Boenninghaus, Lenarz.

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

11. Auflage, Thieme, Berlin, Heidelberg, New York 2000

Bronkowsky V. und Mann W.
Chirurgische Therapie des Larynx und der Trachea.
S.694-716 in:
Strunz J, Bronkowsky V.
Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.
Thieme, 2001, Stuttgart, New York

Brouha X, Tromp D, Hordijk GJ, Winnubst J, De Leeuw R.
Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients.
Acta Otolaryngol. 2005 May; 125(5):552-6

Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP.
Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database.
Int J Cancer. 2005 May 1;114(5):806-16.

Crile C R.
JAMA. 1906 Vol. 47:1780

Dedo, H.
Surgery of the Larynx and Trachea.
Decker, Philadelphia 1990

Derks W, Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA.
Differences in coping style and locus of control between older and younger patients with head and neck cancer.
Clin Otolaryngol. 2005 Apr;30(2):186-92.

Drenckhahn Detlev, Zenker Wolfgang.
Beninghoff Anatomie. S. 547-556
15. Auflage, 1994 München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg,

Epstein AM.
Volume and outcome - it is time to move ahead.
N Engl J Med 2002; 345(15):1161-64

Ercan I, Cakir B, Basak T, Ozdemir T, Sayin I, Turgut S.
Prognostic significance of stromal eosinophilic infiltration in cancer of the larynx.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Jun;132(6):869-73.

Fang FM, Tsai WL, Chien CY, Chiu HC, Wang CJ, Chen HC, Hsiung CY.
Changing quality of life in patients with advanced head and neck cancer after primary radiotherapy or chemoradiation.
Oncology. 2005;68(4-6):405-13. Epub 2005 Jul 12.

Gajecka M, Rydzanicz M, Jaskula-Sztul R, Kujawski M, Szyfter W, Szyfter K.
CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT2, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms or their combinations
are associated with the increased risk of the laryngeal squamous cell carcinoma.
Mutat Res. 2005 Jul 1;574(1-2):112-23. Epub 2005 Apr 15.

Gallo A, Mancio V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D`Arcangelo E, de Vincentiis
M.
Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy.
Laryngoscope. 2004 Apr; 114(4):616-21

Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, Wong R, Lee N, Pfister DG, Shaha A
Shah J.
Postoperative complications of salvage total laryngectomy.
Cancer. 2005 May 15;103(10):2073-81.

Gilroy JS, Morris CG, Amdur RJ, Mendenhall WM.
Impact of young age on prognosis for head and neck cancer: a matched-pair analysis.
Head Neck. 2005 Apr;27(4):269-73.

Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A, Labianca R, Sheldon TA, Liberati A.
Do specialists do it better? The impact of spezialization on the processes and outcomes of care
for cancer patients.
Annals of Oncology. 1998; 9:365-374

Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke K-D.
Medizinische Statistik.
Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 1996

Harmer M H (edited by).
TNM Classification of malignant tumors.
Third Edition, Geneva 1978

Hermanek P, Spiessl B, Scheibe O, Wagner G (herausgegeben und übersetzt von).
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
Vierte Auflage, 2. Revision 1992, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, London, Paris

Hedberg K., Vaughan T.L., White E. et al.
Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (United States).
Cancer Causes Control. 1994 Jan; 5:3-8

Hölscher AH, Metzger R, Brabender J, Vallböhmer D, Bollschweiler E.
High-Volume Centers- Effect of Case Load on Outcome in Cancer Surgery.
Onkologie 2004;27:412-416

Jozkow P, Medras M, Krecicki T, Zalessa-Krecicka M.
Hormonal markers of aging in men with laryngeal carcinoma.
Head Neck. 2005 Mar;27(3):243-7.

- Isshiki, N.
Phonosurgery. Theory and Practice.
Springer, Berlin 1989
- Kalayci A, Ozturk A, Ozturk K, Karagozoglu E, Dolanmaz D.
Superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzyme activities in larynx carcinoma.
Acta Otolaryngol. 2005 Mar;125(3):312-5
- Kapil U, Singh P, Bahadur S, Dwivedi SN, Singh R, Shukla N.
Assesment of risk factors in laryngeal cancer in India: a case-control study.
Asian Pac J Cancer Prev. 2005 Apr-Jun;6(2):202-7
- Kleinsasser, O.
Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie.
3.Aufl. Schattauer, Stuttgart 1991
- Kleinsasser, O.
Tumoren des Larynx und des Hypopharynx.
Thieme, Stuttgart 1987
- Kyzas PA, Stefanu D, Batistatou A, Agnantis NJ.
Hypoxia-induced tumor angiogenic pathway in head and neck cancer: an in vivo study.
Cancer Lett. 2005 Jul 28;225(2):297-304. Epub 2005 Jan 18.
- Lim YC, Son EJ, Kim K, Kim KM, Choi EC.
Perichondrial flap to prevent chondritis and cartilage necrosis in salvage vertical partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after irradiation: a new procedure.
Acta Otolaryngol. 2005 Jun;125(6):659-63
- Luna-Ortiz K, Mosqueda-Taylor A.
Delphian lymph node in glottic carcinoma subjected to supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy.
Cir Cir. 2005 Jan-Feb;73(1):7-10.
- Magnano M, Bongioannini G, Cirillo S, Regge D, Martinich L, Canale G, Lerda W, Galvano MB, Taranto F.
Virtual endoscopy of laryngeal carcinoma: is it useful?
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 May;132(5):776-82.
- Marioni G, Blandamura S, Giacomelli L, Calgaro N, Segato P, Leo G, Fischetto D, Staffieri A, de Filippis C.
Nuclear expression of maspin is associated with a lower recurrence rate and a longer disease-free interval after surgery for squamous cell carcinoma of the larynx.
Histopathology. 2005 May;46(5):576-82.

- Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW.
T1-T2 N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy.
J Clin Oncol. 2001;19:4029-4036.
- Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB.
Management of T1-T2 glottic Carcinomas
Cancer 2004 May; 100(9):1786-92
- Mishra S, Bhatnagar S, Jha RR, Singhal AK.
Airway management of patients undergoing oral cancer surgery: a retrospective study.
Eur J Anaesthesiol. 2005 Jul;22(7):510-4
- Muscat J.E., Wynder E.L. (1992) Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer.
Cancer 69, 2244-2251
- Narozny W, Sicko Z, Kot J, Stankiewicz C, Przewozny T, Kuczkowki J.
Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area.
Undersea Hyperb Med. 2005 Mar-Apr;32(2):103-10.
- Netter, Frank H. M.D.
Atlas der Anatomie des Menschen.
zweite Ausgabe, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz, Stuttgart; New York: Thieme, 1999
- Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, Fu KK.
Treatment results and prognostic factors of advanced T3—T4 Laryngeal carcinoma: the University of Californiy, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hosptal (SUH) experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Aug 1;50(5):1172-80.
- Polednak AP.
Recent trends in incidence rates for selected alcohol-related cancers in the United States.
Alcohol Alcohol. 2005 May-Jun;40(3):234-8. Epub 2005 Mar 29.
- Polesel J, Dal Maso L, Bagnardi V, Zucchetto A, Zambon A, Levi F, La Vecchia C, Franceschi S.
Estimating dose-response relationship between ethanol and risk of cancer using regression spline models.
Int J Cancer. 2005 May 1;114(5):836-41.
- Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS.
The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma.
Clin Otolaryngol. 2001, 26 442-446

Rodriguez-Cuevas SA, Labastida S.
Cancer of the larynx in Mexico: review of 357 cases.
Head Neck. 1993 May-Jun;15(3):197-203.

Ronchetti Domenica, PhD, Cesare B. Neglia, MD et al. (2004) Association Between p53 Gene Mutations and Tobacco and Alcohol Exposure in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg/Vol 130, Mar 2004, 303-306

Rudic M, Milicic J, Letinic D. Dermatoglyphs and larynx cancer.
Coll Antropol. 2005 Jun;29(1):179-83

Schubert-Fritschle G, Hölscher G, Schmidt M, Eckel R, Engel J, Tretter W, Hölzel D.
Tumorregister München, Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere.
W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, New York 2004

Schwartz 2004 siehe unter Internetadressen: www.versorgungsforschung.net

Sessions DG, Lenox J, Spector GJ.
Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results.
Laryngoscope. 2005 Aug; 115(8):1402-10.

Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al.
Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. Head and Neck. 1999;21:707-717.

Steiner, W.: Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege: Schwerpunkt Tumorchirurgie. Thieme, Stuttgart 1997

Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M.
Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy.
Head Neck. 2004 Jun; 26:477-84

Stockton D, Davies T.
Multiple cancer site comparison of adjusted survival by hospital of treatment: an East Anglian study.
British Journal of Cancer. 2000 Jun; 82(1):208-212

Szekely G, Remenar E, Kasler M, Gundy S.
Mutagen sensitivity of patients with cancer at different sites of the head and neck.
Mutagenesis. 2005 Sep;20(5):381-5. Epub Aug 16

Tanaka K, Nibu K.
Laryngeal squamous cell carcinoma with ectopic production of granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein.
Int J Clin Oncol. 2005 Jun;10(3):195-7

Tavani A, Negri E, Franceschi S et al.

Attributable risks for laryngeal cancer in northern Italy.

Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention 1994; 3:121-125

Tromp DM, Brouha XD, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw RJ.

Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck.

Oral Oncol. 2005 Mar;41(3):313-9.

Tucker HM.

The Larynx.

Thieme, New York 1987

Tuyns AJ, Esteve J, Raymont L et al.

Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol.

Int. J. Cancer 1988; 41:483-491

Weber RS, Forastiere A, Rosenthal DI, Laccoureye O.

Controversies in the Management of Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma.

Cancer 2004 Jul; 101:211-19

Wittekind Ch. und Wagner G (Herausgeber und Übersetzung) .

TNM Klassifikation maligner Tumoren.

5. Auflage 1997 (UICC International Union Against Cancer), Springer Verlag, Berlin Heidelberg
New York

Wittekind Ch., Meyer H.-J., Bootz F. (Herausgeber und Übersetzung).

TNM Klassifikation maligner Tumoren.

6. Auflage 2002 (UICC International Union Against Cancer), Springer Verlag, Berlin Heidelberg
New York

Yilmaz T, Gedikoglu G, Celik A, Onerci M, Turan E.

Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Feb;132(2):309-16.

Yuge T, Nibu K, Kondo K, Shibahara J, Tayama N, Sugawara M.

Loss of FHIT expression in squamous cell carcinoma and premalignant lesions of the larynx.

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005 Feb;114(2):127-31.

Zatonski W., Becker H., Lissowska J. et al. ()

Tobacco, alcohol, and diet in the aetiology of laryngeal cancer: a population based case control study.

Cancer Causes Control 1991; 2, 3-11

Internetadressen:

<http://trm.web.med.uni-muenchen.de/daten> (Internetauftritt des Tumorregisters München) besucht am 11. 10. 05

www.tumorregister-muenchen.de

www.versorgungsforschung.net besucht am 13.7.05 ; link: Arbeitskreis „Versorgungsforschung“ beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer, „Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung“, Prof. Dr. Schwartz et al.

www.aerzteblatt.de Deutsches Ärzteblatt Online 22.4.05: „Versorgungsforschung: Bundesärztekammer will sich engagieren“

www.krebsregister.saarland.de

Besucht: März 2005

www.seer.cancer.gov/csr/1976_2000/results_merged/sect_12_larynx.pdf

Besucht: Februar 2005

www.seer.cancer.gov/csr/1976_2000/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf

Besucht: März 2005

www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/017-067-2.htm#2.5

Besucht: Februar 2005

Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. Dieter Hölzel möchte ich mich für die Bereitstellung des Themas, seine kompetente Führung und seine motivierende und hilfsbereite Betreuung bedanken. Durch ihn habe ich eine fachliche als auch menschliche Bereicherung erfahren.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Alexander Crispin, bei Frau Renate Eckel und bei Herrn Wiedemann, bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Dissertation tatkräftig unterstützten.

Anhang

Nächste und übernächste Seite: Formular des Tumorregisters München zur Erhebung von Larynxkarzinomen.

TUMORDIAGNOSE

Bei der Festlegung der „Tumordiagnose“ ist vom **Ursprung des Tumors** auszugehen, nur eine Angabe ist zugelassen.

PRÄTHERAPEUTISCHE KLINISCHE KLASSIFIKATION: TNM

T = PRIMÄRTUMOR

Supraglottis

- 1 Tumor beschränkt auf die Supraglottis mit normaler Beweglichkeit
 - 1a Tumor beschränkt auf die laryngeale Fläche der Epiglottis oder auf eine aryepiglottische Falte oder auf eine Taschenfalte oder auf einen Morgagni-Ventrikel
 - 1b Tumor befällt die Epiglottis und dehnt sich auf Morgagni-Ventrikel oder Taschenfalten aus
- 2 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Ausdehnung auf angrenzende(n) Bezirk(e) oder auf die Glottis, ohne Fixation
- 3 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Fixation und/oder anderer Evidenz einer Tiefeninfiltration
- 4 Tumor überschreitet den Larynx
- X Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors liegen nicht vor

Glottis

- 1 Tumor beschränkt auf die Glottis mit normaler Beweglichkeit
 - 1a Tumor auf ein Stimmband beschränkt
 - 1b Tumor hat beide Stimmbänder befallen
- 2 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Ausdehnung auf Supraglottis oder subglottische Regionen mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- 3 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Fixation eines oder beider Stimmbänder
- 4 Tumor überschreitet den Larynx
- X Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors liegen nicht vor

Subglottis

- 1 Tumor beschränkt auf die Subglottis
 - T1a Befall einer Seite der subglottischen Region
 - T1b Befall beider Seiten der subglottischen Region
- 2 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Befall eines oder beider Stimmbänder mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- 3 Tumor beschränkt auf den Larynx mit Fixation eines oder beider Stimmbänder
- 4 Tumor zerstört den Knorpel und/oder Tumor überschreitet den Larynx
- X Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors liegen nicht vor

Hypopharynx

- 1 Tumor auf einen Bezirk beschränkt
- 2 Tumor mit Ausdehnung auf benachbarten Bezirk oder Region, ohne Fixation an den Hemilarynx
- 3 Tumor mit Ausdehnung auf benachbarten Bezirk oder Region mit Fixation an den Hemilarynx
- 4 Tumor mit Ausdehnung auf Knochen, Knorpel oder auf Weichteile
- X Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors liegen nicht vor

N = REGIONÄRE LYMPHKNOTEN (Als regionäre Lymphknoten gelten die cervicalen Lymphknoten)

- 0 Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
- 1 Bewegliche homolaterale Lymphknoten
- 2 Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten
- 3 Fixierte regionäre Lymphknoten
- X Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor

M = FERNMETASTASEN

- 0 Keine Evidenz für Fernmetastasen
- 1 Fernmetastasen vorhanden
- X Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor

SICHERUNGSGRAD FÜR DIE T-, N- UND M-KATEGORIEN (CERTAINTY)

- C1 Evidenz aufgrund klinischer Untersuchung allein
- C2 Evidenz unter Zuhilfenahme spezieller diagnostischer Hilfsmittel
- C3 Evidenz allein aufgrund chirurgischer Exploration
- C4 Evidenz der Krankheitsausdehnung nach erfolgter definitiver chirurgischer Behandlung, einschließlich der vollständigen Untersuchung des therapeutisch gewonnenen Resektionspräparates
- C5 Evidenz aufgrund der Autopsie

HINWEIS ZUM „KLINIKSPEZIFISCHEN FELD“

Die vorgesehenen vier Schreibstellen „Klinikspezifisches Feld“ im ersten Abschnitt des Bogens sind nach klinikinterner Absprache frei zu verwenden.

LITERATUR:

Jacob, W.; Scheida, D.; Wingert, F. (Hrsg.): Tumor-Histologie-Schlüssel – ICD-O-DA; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978

Wagner, G. (Hrsg.): Tumor-Lokalisations-Schlüssel; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1979

Lebenslauf

Name: Gallmeier, Ludwig

Geburtsdatum: 23. 10. 1978

Geburtsort: München

Eltern: Eckard Gallmeier
Therese Gallmeier, geb. Pollmann

Geschwister: --

Schulbildung: 1985 - 1989 Grundschule in der Kirchenstraße in München

1989 - 1999 Luisengymnasium in München

Studium: WS 2000 / 2001 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin

Herbst 2002 Ärztliche Vorprüfung

Herbst 2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Herbst 2005 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Herbst 2006 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung