

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Lübeck
komm. Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. K.-L. Bruchhage

**ONKOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE ERGEBNISSE NACH
LASERCHIRURGISCHER BEHANDLUNG DES FRÜHEN
LARYNXKARZINOMS
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER RESEKTIONSRÄNDER**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Omidreza Akrami
aus Teheran

Lübeck 2020

Meiner Frau Agnieszka

gewidmet

1	EINLEITUNG	5
1.1	ANATOMIE DES LARYNX	6
1.1.1	INNERVATION	10
1.1.2	GEFÄß- UND LYMPHVERSORGUNG	10
1.2	PHYSIOLOGIE DES LARYNX	11
1.3	LARYNXKARZINOM	11
1.3.1	TUMORKLASSIFIKATION	12
1.4	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES LARYNXKARZINOMS	17
1.4.1	KONVENTIONELLE KEHLKOPFTEILRESEKTIONEN	19
1.4.2	LASERCHIRURGISCHE KEHLKOPFTEILRESEKTIONEN	24
1.4.3	RADIOTHERAPIE	31
1.5	FRAGESTELLUNG	32
2	MATERIAL UND METHODEN	34
2.1	PATIENTEN	34
2.2	MATERIAL	36
2.3	OPERATIONSTECHNIK	36
2.3.1.	OPERATIONSBEISPIEL EINER LASERCHIRURGISCHEN CHORDEKTOMIE LINKS (73],M)	37
2.4	HISTOLOGISCHE AUFARBEITUNG	42
2.4.1	BEARBEITUNG DES HAUPTRESEKTATS	42
2.4.2	INTRAOPERATIVE SCHNELLSCHNITTUNTERSUCHUNG	43
2.5	NACHSORGEUNTERSUCHUNG	43
2.6	BEURTEILUNG DER BEHANDLUNG	44
2.6.1	NACHRESEKTION	44
2.6.2	REZIDIVRATE	45
2.6.3	BEOBACHTUNGSZEIT	46
2.6.4	STIMMQUALITÄT	46
3	ERGEBNISSE	48
3.1	PATIENTENALTER	48
3.2	NACHRESEKTIONSRATE UND REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER OPERATIONSMETHODE	48
3.3	NACHRESEKTIONEN	49
3.4	REZIDIVRATE	50
3.5	ÜBERLEBENSRATE	55
3.6	STIMMQUALITÄT	57

3.7	LYMPHKNOTENBETEILIGUNG	59
3.8	ADJUVANTE RADIOTHERAPIE	60
4	DISKUSSION	61
4.1	ALTER DER PATIENTEN	62
4.2	GESCHLECHT DER PATIENTEN	62
4.3	ONKOLOGISCHE ERGEBNISSE DER TRANSORALEN LASER-CHIRURGIE VON LARYNXKARZINOMEN	62
4.4	ORGANERHALT UND STIMMQUALITÄT	66
4.5	ERGEBNISSE BEI BETEILIGUNG DER VORDEREN KOMMISSUR	67
4.6	SCHNELLSCHNITTDIAGNOSTIK	69
4.7	SCHLUßFOLGERUNG	72
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
6	LITERATUR	76
7	DANKSAGUNG	94
8	LEBENS LAUF	95

1 Einleitung

Pathologisch-anatomisch wurde das Larynxkarzinom zum ersten Mal von Giovanni-Battista Morgagni (1682-1771) beschrieben (Werner und Engelhart, 2005).

Die erste Laryngektomie bei einem Larynxkarzinom wurde im Jahr 1873 von Theodor Billroth durchgeführt. Die ersten Laryngektomien in dieser Zeit hatten aufgrund hoher Rezidivraten, Aspiration, Infektionen und Pneumonie Sterblichkeitsraten von etwa 95% zur Folge. Sehr bald aber konnte die Mortalität durch eine verbesserte Operationstechnik auf 8,5% reduziert werden. Die erste dauerhaft erfolgreiche Laryngektomie wurde im Jahr 1875 durch Bottini durchgeführt. Der Patient konnte nach der Operation noch 15 Jahre überleben (Ferlito et al. 2002). Durch diesen fortschrittlichen Weg zur Reduktion der Metastasen- und Tumorrezidivraten konnten sowohl die Anzahl an Operationskomplikationen, wie zum Beispiel Infektionen, als auch die langfristigen Überlebensraten verbessert werden.

So hat sich die Laryngektomie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts als Standardtherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Kehlkopfkrebsses etabliert. Lag in früheren Zeiten das Behandlungsziel bei der Krebserkrankung hauptsächlich in der Heilung der Krankheit mit allen (radikalen) Mitteln, so liegt in neuerer Zeit der Fokus auf dem Erhalt der Organfunktion bei gleicher Überlebensrate (Snyder et al., 2003). Dieses Ziel wird idealerweise bei den Kehlkopfteilresektionen erfüllt. Durch die Schonung von nichttumortragenden Kehlkopfanteilen können wichtige Körperfunktionen wie Sprechen oder freies Atmen erhalten werden. Klassischerweise werden Kehlkopfteilresektionen über einen äußeren Zugang durch Spaltung und ggf. Resektionen des Kehlkopfskeletts durchgeführt. Der transorale Zugang hingegen schont die äußeren Kehlkopfstrukturen, erfordert aber ein größeres Maß an apparativer und operativer Technik. Die Entwicklung des Operationsmikroskopes und später des CO₂-Lasers haben die Entwicklung minimal-invasiver Kehlkopfteilresektionstechniken weiter vorangetrieben. Speziell mit dem CO₂-Laser gelingt intraoperativ eine bessere

Differenzierung zwischen gesundem und erkranktem Gewebe, was gegenüber der konventionellen Technik als vorteilhaft angesehen wird.

Die erste Beschreibung eines Lasers stammt von Maiman aus dem Jahr 1960. Ein Jahr später folgten die ersten experimentellen Untersuchungen von Campbell und Koester (Campbell et al., 1962) über einen möglichen Laseransatz mit dem Rubin-Laser in der Medizin zur Untersuchung der Eignung von Lasersystemen bei ophthalmologischen Anwendungen. Bei den ersten in der HNO-Heilkunde eingesetzten Lasersystemen handelte es sich um den Argon- und den CO₂-Laser. Im Jahr 1972 führten Jako und Strong den CO₂-Laser in die Mikrochirurgie des Larynx ein (Steiner und Werner, 2002). Ihr endoskopischer Eingriff war auf die Resektion von Stimmlippentumoren im Frühstadium beschränkt (Strong und Jako, 1972). Anfang der achtziger Jahre konnten durch Steiner die kurativen Indikationen für die Laserchirurgie sowohl für die glottischen als auch für die supraglottischen Karzinome auch auf fortgeschrittene Stadien erweitert werden (Steiner et al. 1980a; Steiner et al., 1980b; Steiner 1988). Ab Mitte der achtziger Jahre erschienen ausführlichere Berichte mit kurzer Nachbeobachtungszeit und begrenzter Anzahl an Patienten (Annyas et al., 1984; Blakeslee et al., 1984; Hirano und Hirade, 1988; Koufman, 1986; Wetmore et al., 1986). Neben dem CO₂-Laser haben sich im Laufe der Zeit mehrere Lasersysteme in der HNO-Heilkunde etabliert. Hierzu zählen der Ho:YAG-Laser (Hommerich et al., 1993), der Nd:YAG-Laser (Werner et al., 1992), der Er:YAG-Laser (Pfalz, 1995), der Argon-Laser (Hausler et al., 1996) und der Excimer-Laser (Jovanovic et al., 1995). Der CO₂-Laser gilt allerdings weiterhin als die Standardmethode für transorale Kehlkopfteilresektionen.

1.1 Anatomie des Larynx

Der Kehlkopf besteht aus dem Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*), dem Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*) und dem Aryknorpel (*Cartilago arytaenoidea*) sowie den elastischen Knorpelgebilden Epiglottis und den akzessorischen Knorpeln (*Cartilago corniculata* Santorini). Im Bereich des *Cornu inferius* bilden Schild- und Ringknorpel Gelenke und sind hier miteinander verbunden (*Articulatio cricothyroidea*). Die Aryknorpel sitzen mit ihrer Basis auf dem oberen Rand des Ringknorpels und

sind gelenkig mit diesem verbunden. Die Stimmlippe spannt sich zwischen der Schildknorpelinnenfläche und dem *Processus vocalis* des Aryknorpels. Die Epiglottis ist an der Rückseite des Schildknorpels befestigt. Durch die *Membrana thyrohyoidea* ist das Zungenbein mit dem Schildknorpel verbunden. Durch diese Membran verlaufen die A. und V. *laryngea superiores* und auch der *Ramus internus* des *N. laryngeus superior*, der die Schleimhaut der oberen Kehlkopfanteile sensibel versorgt. Das *Ligamentum conicum* verbindet den Schild- mit dem Ringknorpel. Bei der Koniotomie wird es durchtrennt (Probst et al., 2004).

Der Kehlkopf wird in drei Etagen unterteilt: supraglottischer, glottischer und subglottischer Raum. Der supraglottische Raum reicht vom Kehlkopfeingang bis zu den Taschenfalten. Zwischen der Taschenfalte und der Stimmlippe befindet sich beidseits der Eingang in den Morgagni-Ventrikel (*Ventriculus laryngis*). Der glottische Raum bezeichnet den Bereich der Stimmlippen und der subglottische Raum liegt unterhalb der Stimmlippe bis zum unteren Rand des Ringknorpels. Lateral von den aryepiglottischen Falten liegt der *Recessus piriformes*, welcher zum Hypopharynx gezählt wird.

Zahlreiche Muskeln des Kehlkopfes dienen der Stimmbildung. Als Stimmlippenspanner zieht der *M. cricothyroideus* vom vorderen oberen Rand des Ringknorpels zum vorderen unteren Rand des Schildknorpels. Er wird als einziger Muskel durch den *N. laryngeus superior* innerviert und sein Ausfall führt zu einer kraftlosen Stimme und Heiserkeit. Alle anderen Muskeln, die an der Stimmbildung beteiligt sind, setzen am Aryknorpel an und werden als sogenannte innere Muskulatur durch den *N. laryngeus inferior* innerviert. Der andere Stimmlippenspanner ist der *M. vocalis*, dessen medialer Anteil von der Innenfläche der vorderen Schildknorpelabschnitte zum *Processus vocalis* des Aryknorpels zieht. Der Muskel liegt in der Stimmlippe und sein Ausfall führt ebenfalls zu einer schlaffen Stimmlippe. Der *M. cricoarytaenoideus posterior* wird als Stimmritzenöffner bezeichnet und zieht von der Ringknorpelplatte zum *Processus muscularis* des Aryknorpels. Als einziger Glottisöffner zieht er den *Processus muscularis* des Aryknorpels nach hinten medial. Sein Ausfall führt zur Unfähigkeit, die Glottis zu öffnen und hat Atemnot zur Folge.

Bei den Stimmritzenschließern handelt sich um den *M. cricoarytaenoideus lateralis* (*M. lateralis*) und den *M. arytaenoideus transversus* (*M. transversus*). Der *M. lateralis* zieht von den seitlichen Abschnitten des Ringknorpels zum *Processus muscularis* des Aryknorpels. Er schließt die Glottis durch Zug am *Processus muscularis* des Aryknorpels nach vorne seitlich. Der *M. transversus* liegt zwischen den Aryknorpeln und schließt das hintere Drittel der Glottis durch Annäherung der Aryknorpel (Boenninghaus, 2012).

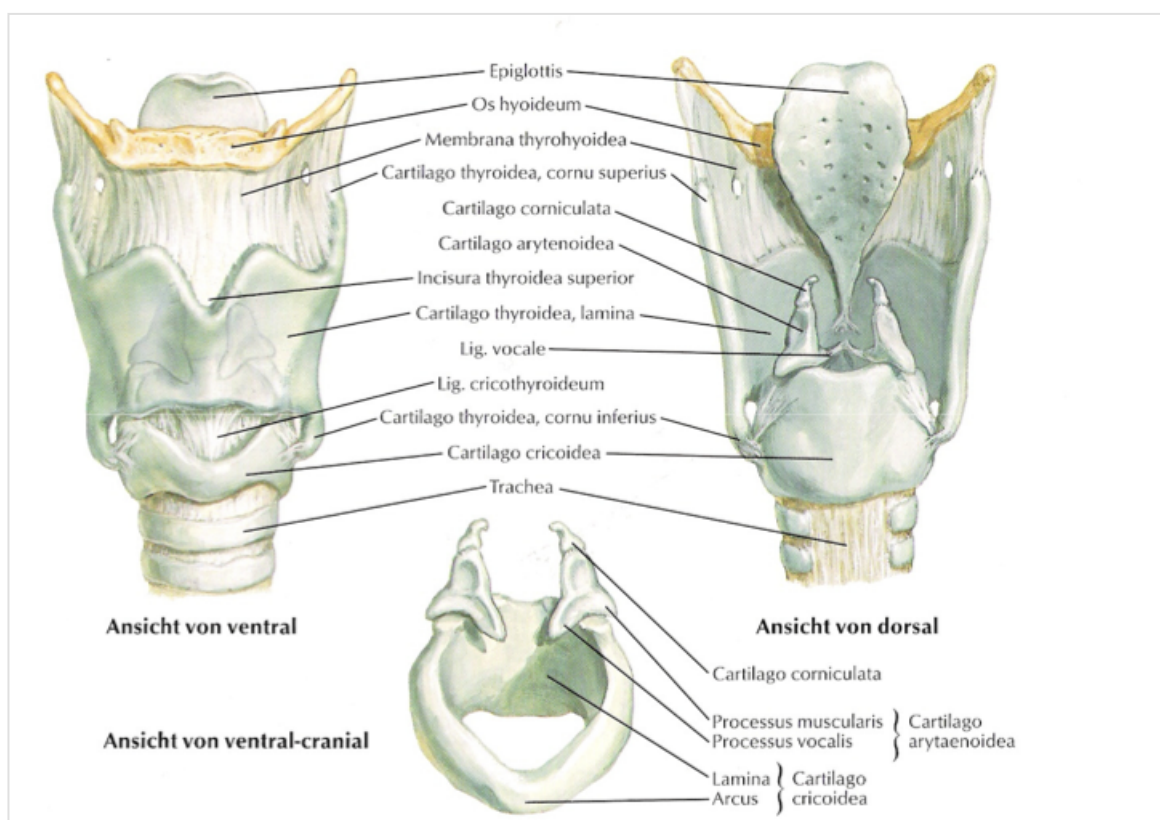


Abb.1: Das knorpelige Skelett des Larynx (aus Netter, 1999)

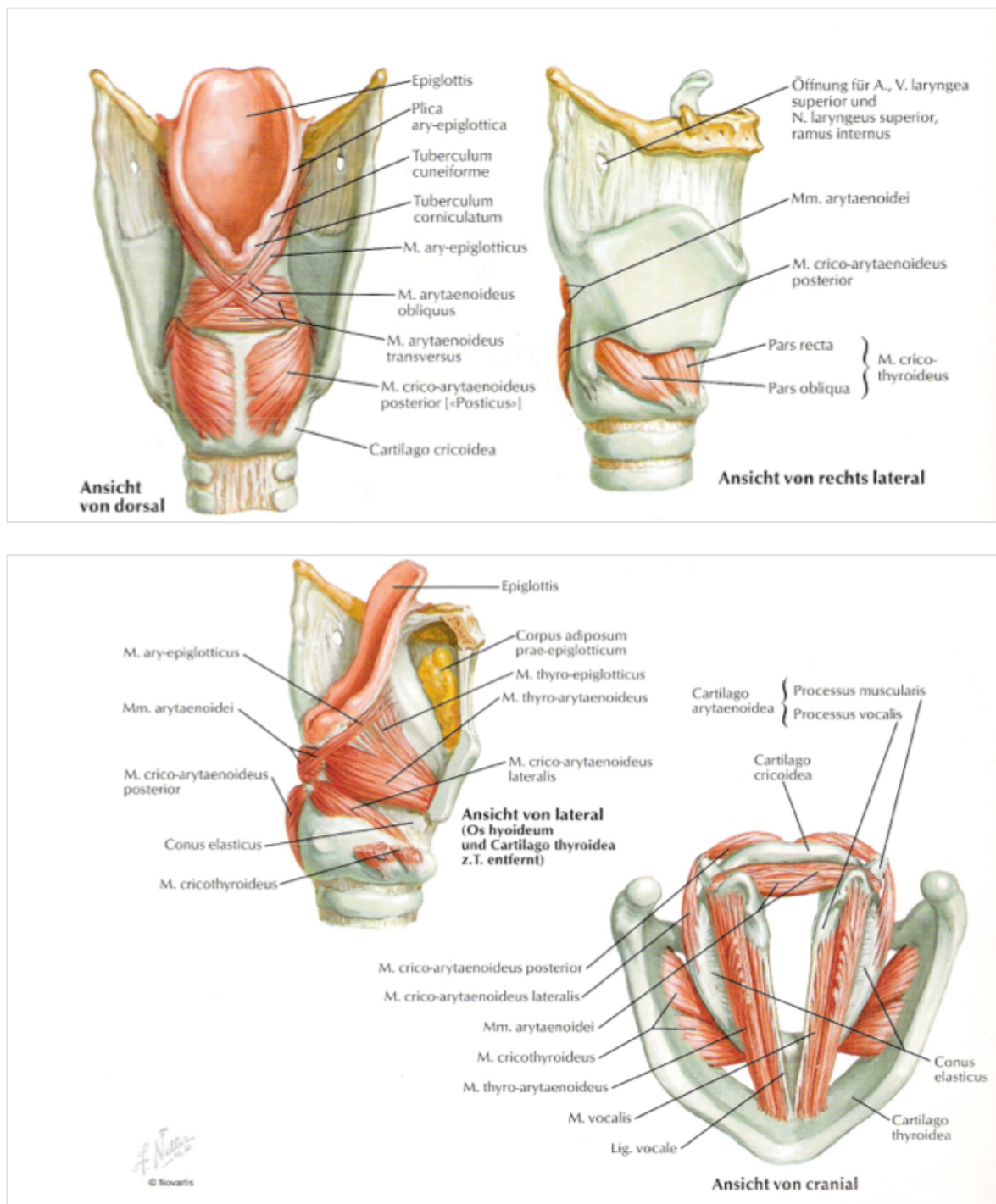


Abb. 2: Die Muskeln des Larynx (aus Netter, 1999)

1.1.1 Innervation

Die motorische und sensible Innervation von Larynx und auch Trachea erfolgt durch den *N. vagus* über den *N. laryngeus superior* und den *N. laryngeus inferior* (*N. recurrens*). Der *N. laryngeus superior* versorgt mit seinem *Ramus externus* den äußeren Kehlkopfmuskel (*M. cricothyroideus anterior*) motorisch, sowie die Schleimhaut der kranialen Kehlkopfanteile einschließlich der Stimmlippenebene mit dem *Ramus internus* sensibel. Der *N. laryngeus inferior recurrens* sorgt für die sensible Innervation der Larynxschleimhaut unterhalb des Glottisspalts sowie der Trachealschleimhaut. Darüber hinaus innerviert der *N. laryngeus recurrens* die gesamte innere Kehlkopfmuskulatur motorisch. Das heißt, dass sowohl die Öffner als auch die Schließer der Stimmlippenebene von demselben Nerv motorisch versorgt werden (Probst et al., 2004).

1.1.2 Gefäß- und Lymphversorgung

Die Glottisebene teilt die Blutversorgung des Larynx in Stromgebiete. Im supraglottischen und glottischen Bereich erfolgt die Blutversorgung aus der *A. laryngea superior*, die subglottischen Areale werden aus der *A. laryngea inferior* versorgt (Probst et al., 2004). Die *V. laryngea superior* leitet das Blut der kranialen Larynxanteile in die *V. thyroidea superior* ab. Das Blut der *V. laryngea inferior* fließt in den *Plexus thyroideus impar* (Schiebler, 2005). Mit Ausnahme des glottischen Bereiches sind die Lymphgefäße im Kehlkopf gut entwickelt; sie sind supraglottisch zahlreicher als subglottisch. Das sehr dichte Lymphkapillarnetz der Supraglottis drainiert in die vertikalen zervikalen Lymphabflussketten und ins-besondere in die Lymphknoten im Bereich des jugulofazialen Venenwinkels. Neben dem ipsilateralen Lymphabfluss besteht jedoch auch eine ausgedehnte kontralaterale Drainage, so dass selbst bei streng einseitig lokalisierten Malignomen der Supraglottis prinzipiell mit einer beidseitigen lymphogenen Metastasierung gerechnet werden muss. Im Bereich der Stimmlippen bestehen nur wenige Lymphkapillaren, was die geringe lymphogene Metastasierungsrate aus diesem Bereich erklärt (Werner et al., 2002).

1.2 Physiologie des Larynx

1.2.1 Schutzfunktion

Durch die Ventilfunktion des Larynx wird das Eindringen von Speisen oder Flüssigkeiten in die tieferen Luftwege beim Schlucken verhindert. Beim Schlucken steigt der Kehlkopf unter den Zungengrund und dadurch wird der Kehlkopf durch den Kehldeckel verschlossen. Die Stimmlippen verschließen zugleich die Glottis. Gelangt ein Fremdkörper in den Kehlkopf, wird der Hustenreflex ausgelöst.

1.2.2 Atmung

Da die engste Stelle des oberen Luftwegs die Glottis ist, können Tumore, Stimmbandlähmungen oder Narben in diesem Bereich zu einem inspiratorischen Stridor führen.

1.2.3 Stimmbildung

Die Stimmlippen spielen eine sehr große Rolle bei der Stimmentstehung, da durch ihre Schwingungen das primäre Stimmsignal entsteht. Die Bewegungen entstehen in der ersten Linie durch den *M. vocalis* und das *Lig. vocale*. Das entstandene primäre Signal wird durch Resonanzräume von Pharynx, Mund und Nase verformt und als komplexer Stimmschall artikuliert. Änderungen der Elastizität des Bindegewebes, der Eigenschaften des Epithels und des Tonus der zuständigen Muskulatur sind u.a. Ursachen für Stimmstörungen (Probst et al., 2004).

1.3 Larynxkarzinom

Etwa 50% aller Malignome des Halses sind Larynx- und Hypopharynxkarzinome (äußere Larynxkarzinome). Exogene Noxen wie Zigarettenrauch, aber auch die berufliche Exposition mit Asbest, Chromaten, Benzol, Nickel und aromatischen Kohlenwasserstoffen spielen dabei eine große Rolle. Durch das dauerhafte Einwirken dieser Noxen steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Epitheldysplasien, die schließlich in ein Carcinoma in situ bzw. in ein mikroinvasives Karzinom übergehen (Boenninghaus, 2012).

Bei etwa 95% der Larynxkarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, seltener um Adenokarzinome. Makroskopisch wird öfter ulzerös-endophytisches

als exophytisches Wachstum gesehen (Bühling et al., 2004). Etwa 60% aller Larynxkarzinome manifestieren sich im glottischen Bereich und knapp 40% in der supraglottischen Region. Subglottische Karzinome bilden mit ca. 1 Prozent die kleinste Subpopulation der Larynxkarzinome. Das glottische Larynxkarzinom hat eine bessere Prognose als supra- oder subglottische Karzinome, weil es sich frühzeitig durch eine auffällige Heiserkeit bemerkbar macht. Zusätzlich sind die Lymphabflussbahnen in diesem Bereich in nur geringem Maße angelegt, wodurch es nur selten zur lymphogenen Metastasierung kommt. Hämatogene Metastasen sind bei frühen Larynxkarzinomen jeder Region eine Rarität.

Die Ausbreitung des Tumors und seine Lokalisation sind entscheidend für Symptome wie Fremdkörpergefühl, Räusperzwang, Schluckbeschwerden, Atemnot, inspiratorischer Stridor und Hämoptoe. Es ist wichtig, dass eine länger als zwei bis drei Wochen bestehende Heiserkeit laryngoskopisch abgeklärt wird (Probst et al., 2004).

1.3.1 Tumorklassifikation

Die TNM-Klassifikation von bösartigen Tumoren dient der Beschreibung von Tumoren und richtet sich nach dem Ausmaß des Krebses im Körper des Patienten.

„T“ steht für Tumor und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. „N“ steht für Nodus, also Lymphknoten, und kennzeichnet das Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen. „M“ steht für Metastase und klassifiziert eine etwaige Fernmetastasierung. Darüber hinaus kann das Larynxkarzinom aufgrund der TNM-Klassifikation der UICC (*Union internationale contre le cancer*) in Stadien eingeteilt werden (Wittekind et al., 2017).

Man spricht von einem supraglottischen Larynxkarzinom, wenn die Taschenfalten, die infrahyoidale Epiglottis, die Arytaenoidregion, die aryepiglottische Falte (laryngealer Anteil) und/oder die suprahyoidale Epiglottis betroffen sind. Bei einem glottischen Larynxkarzinom handelt es sich um ein Tumorwachstum auf oder in den Stimmbändern und/oder in der vorderen oder hinteren Kommissur.

T-(Tumor)-Klassifikation der supraglottischen Larynxkarzinome

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: Kein Anhalt für Primärtumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Begrenzt auf einen Unterbezirk, normale Stimmlippenbeweglichkeit

T2: Infiltriert Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb der Supraglottis, keine Larynx-fixation

T3: Begrenzt auf Larynx mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidregion, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels

T4a: Ausbreitung durch Schildknorpel und/oder Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus

T4b: Infiltriert Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die *A. carotis interna*.

T-(Tumor)-Klassifikation der glottischen Larynxkarzinome

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: Kein Anhalt für Primärtumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Auf Stimmlippe(n) begrenzt, normale Stimmlippenbeweglichkeit (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen)

T1a: Eine Stimmlippe

T1b: Beide Stimmlippen

T2: Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit

T3: Begrenzt auf Larynx mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidregion und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels.

T4a: Tumor infiltriert durch den äußeren Kortex des Schildknorpels und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus.

T4b: Infiltriert Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die
A. carotis interna

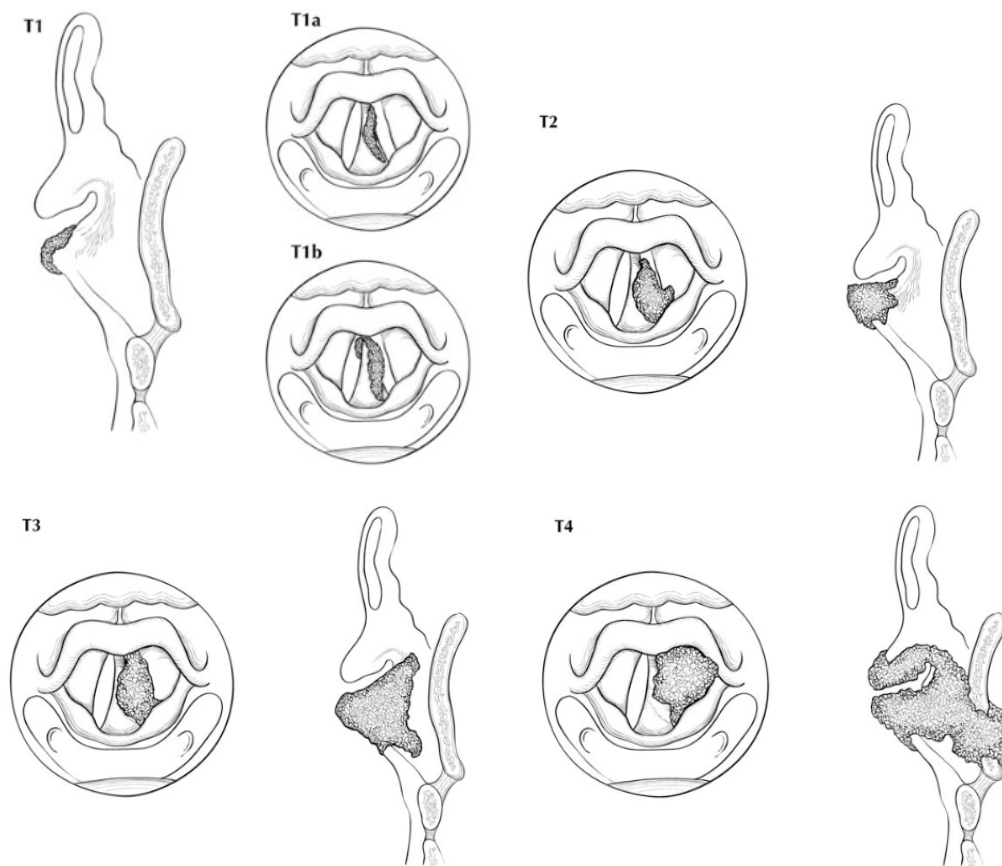


Abb. 3: Bildliche Darstellung der verschiedenen Tumorstadien des glottischen Larynxkarzinoms (Wittekind et al. 2017)

N-(Nodus)-Klassifikation:

- Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Ipsilaterale Lymphknotenmetastase solitär < 3 cm Größe
- N2: Ipsilaterale Lymphknotenmetastase solitär > 3 cm bis 6 cm Größe oder
 Ipsilateral multipel ≤ 6 cm oder bilateral/kontralateral ≤ 6 cm
- N2a Ipsilateral solitär > 3 cm bis 6 cm
- N2b Ipsilateral multipel ≤ 6 cm
- N2c Bilateral ≤ 6 cm
- N3: Lymphknotenmetastase > 6 cm Größe

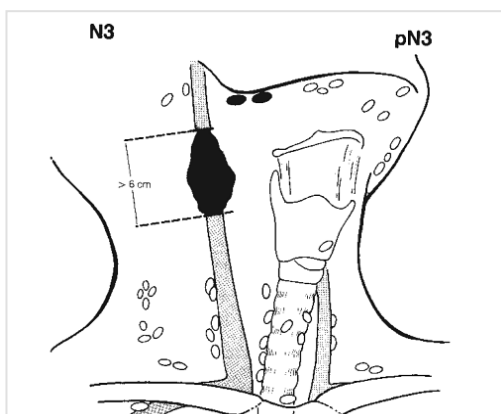
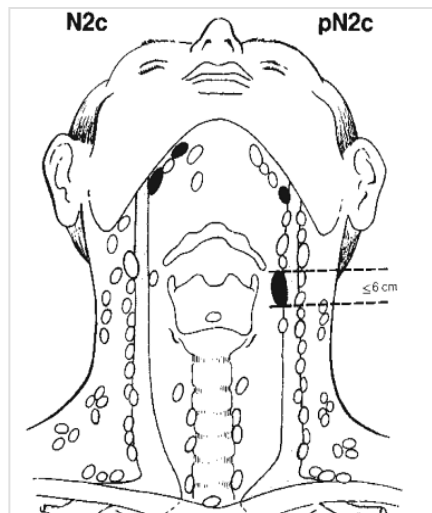
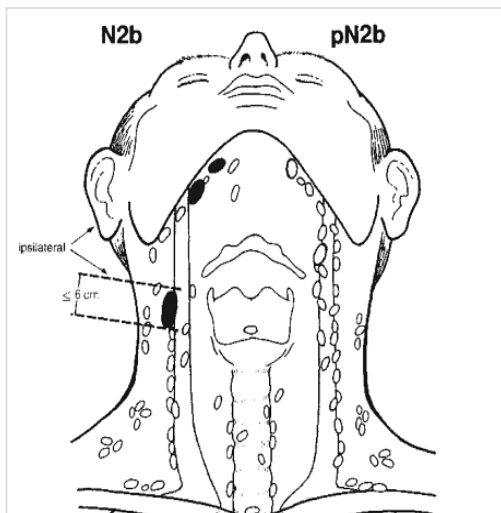
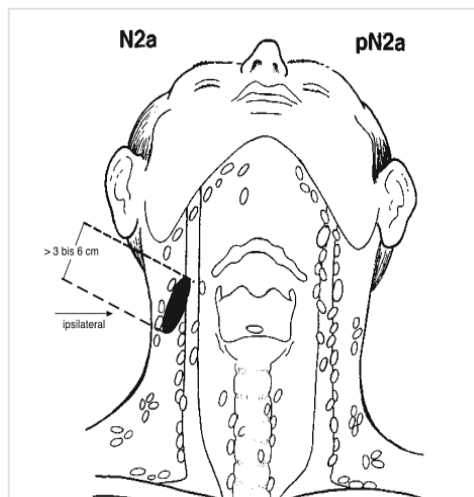
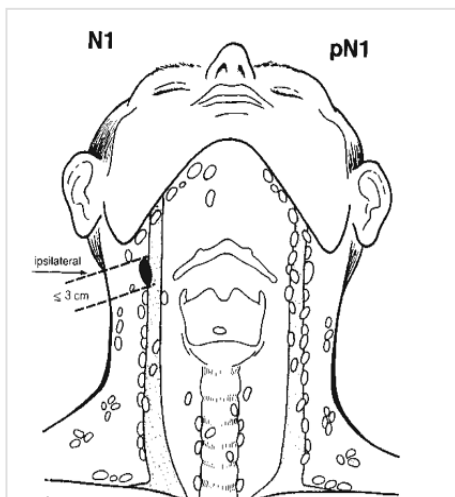


Abb. 4: Bildhafte Darstellung der verschiedenen Stadien von Halslymphknotenmetastasen des Halses (Wittekind et al., 2017)

M-(Metastase)-Klassifikation:

Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0: Keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastase(n)

G-(Grading)-Klassifikation:

Nach der Richtlinie der UICC wird der Malignitätsgrad anhand des pathologischen Befunds durch Grading (histopathologische Differenzierung) klassifiziert. Die Prognose eines Malignoms wird mit steigendem Grading und sinkender Differenzierung schlechter (Hirner et al., 2008).

Gx: Tumordifferenzierung kann nicht beurteilt werden

G1: Tumor ist gut differenziert

G2: Tumor ist mäßig differenziert

G3: Tumor ist schlecht differenziert

G4: Tumor ist undifferenziert

R-(Residualtumor)-Klassifikation:

Zur Beurteilung des Zustands nach einer Tumorresektion gibt es die so genannte Residualtumor-Klassifikation:

Rx: Es kann nicht beurteilt werden, ob ein Residualtumor vorhanden ist.

R0: Kein Residualtumor ist vorhanden.

R1: Residualtumor im Resektat nur mikroskopisch nachweisbar

R2: Residualtumor im Resektat auch makroskopisch nachweisbar

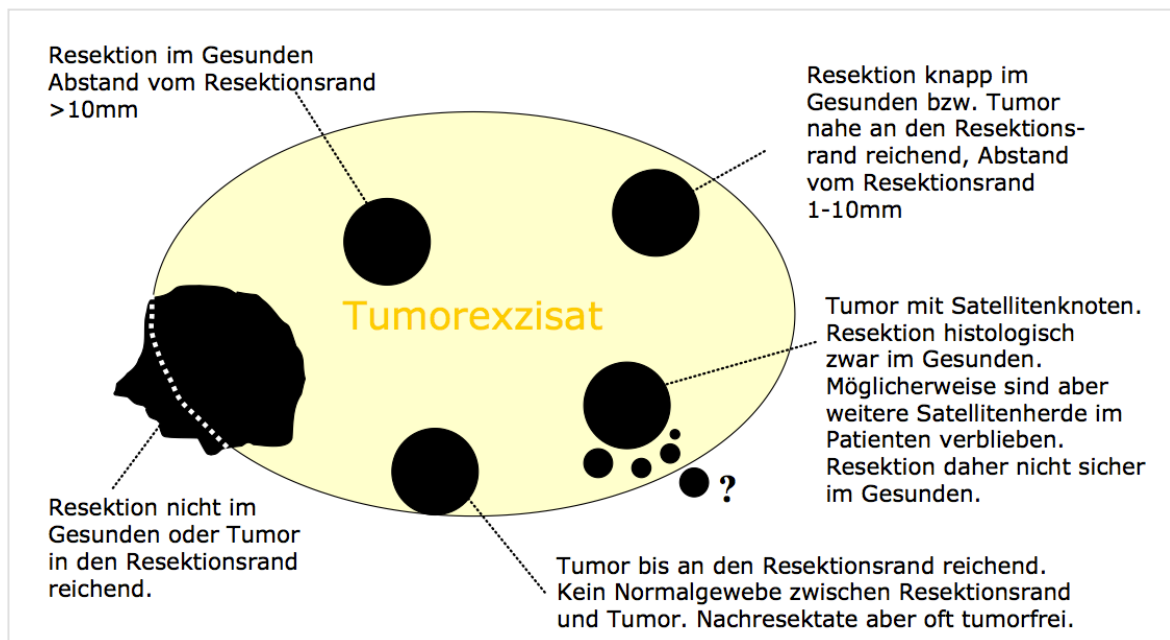


Abb. 5: Residualtumorklassifikation am Beispiel des Hautkarzinoms (Prof. Moch, Zürich 2006, kathrin.unibas.ch)

1.4 Diagnostik und Therapie des Larynxkarzinoms

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Larynxkarzinoms, z.B. bei länger bestehender Heiserkeit, sollte eine Untersuchung der Stimmlippen erfolgen. Diese Untersuchung kann (indirekt) mit Hilfe eines Kehlkopfspiegels, mit einem senkrecht abgewinkelten Endoskop oder transnasal mit einem flexiblen Endoskop durchgeführt werden. Neben der morphologischen Beschaffenheit der Stimmenlippen sollte hierbei auch die grobe Stimmlippenbeweglichkeit beurteilt werden. Durch eine Stroboskopie können auch geringe Beeinträchtigungen der Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen aufgedeckt werden. Bei Nachweis einer Tumormorphologie oder verdächtigen Schleimhautveränderungen sollte eine Gewebeprobengewinnung zur histologischen Beurteilung angestrebt werden. Dieses wird in der Regel im Rahmen einer direkten Mikrolaryngoskopie in Vollnarkose unter mikroskopischer Betrachtung durchgeführt. Zur Beurteilung der Tiefeninfiltration und des Larynxskeletts kann eine schnittbildgebende Diagnostik (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) hilfreich sein. Lymphknotenmetastasen werden am besten durch eine Ultraschalluntersuchung des Halses nachgewiesen. Der Aufdeckung

von Fernmetastasen dienen ebenfalls die Schnittbildverfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie), gegebenenfalls unter zusätzlicher Verwendung der FDG-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) (Boenninghaus, 2012).

Mit Hilfe der Fluoreszenztomographie im Nahinfrarotbereich können die tumorchirurgischen Eingriffe schneller, besser und kostengünstiger durchgeführt werden. Diese Bildgebungsdiagnostik hat das Potenzial die Ergebnisse einer Krebsoperation zu verbessern, die Zeit der Patienten unter Narkose zu verringern und geringere Gesundheitskosten zu verursachen (Vahrmeijer et al., 2013).

Prinzipiell kommen zur Behandlung des Larynxkarzinoms zwei Therapieoptionen in Betracht: die Chirurgie und die Radiotherapie. Kleine Larynxkarzinome (T1, T2) lassen sich bei gleicher Prognose alternativ zur kehlkopferhaltenden Operation mit einer alleinigen Radiotherapie behandeln, was im Gegensatz zu Europa z.B. im amerikanischen Raum üblich ist. Die Prognose der fortgeschrittenen Larynxkarzinome nach alleiniger Strahlentherapie ist hingegen wesentlich schlechter. In Deutschland ist die Therapie der Wahl für diese Tumore die primäre Operation mit postoperativer Radiotherapie (Dietz et al., 2002). Bei ausgedehntem Tumorwachstum mit massiver Infiltration, bei der der Tumor nicht mehr durch eine Kehlkopfteilresektion kuriert werden kann, musste bis vor einigen Jahren der komplette Kehlkopf im Sinne einer Laryngektomie entfernt werden (Probst et al., 2004). Bei lokaler Irresektabilität ist die simultane platinbasierte Radiochemotherapie indiziert. Ist der Tumor resektabel, spielt zunehmend die Begrifflichkeit der organerhaltenden und ablativen Resektion eine Rolle. Alternativ können dann selbst bei gegebener Resektabilität nichtchirurgische Konzepte zur Anwendung kommen. Diese Verfahren kommen sowohl bei Frühstadien der Glottis (reine Bestrahlung) als auch bei fortgeschrittenen Stadien des Larynx, Hypo- und Oropharynx als Alternative zur ablativen Resektion (z. B. Laryngektomie) zur Anwendung (Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie). Letztere Therapieansätze befinden sich derzeit in der Entwicklung und sollten außerhalb von Studien aufgrund vieler offener Fragen und der derzeit schwer einschätzbaren Spättoxizität nur in Ausnahmefällen Anwendung finden (Dietz et al., 2014).

Bei regionaler Lymphknotenmetastasierung wird zusätzlich eine Neck Dissection durchgeführt (Probst et al., 2004).

1.4.1 Konventionelle Kehlkopfteilresektionen

Lange Zeit war die Laryngektomie die Standardtherapie auch bei kleineren Larynxkarzinomen. Aufgrund der gravierenden Nachteile für die Patienten (Stimmverlust, dauerhafte Tracheotomie und dadurch rezidivierende Bronchopneumonien) wurden verschiedene chirurgische Verfahren zum Larynxerhalt (Kehlkopfteilresektionen) entwickelt, deren klassische Varianten im folgenden kurz skizziert werden sollen. Alle beschriebenen Techniken erfordern eine temporäre Tracheotomie.

1.4.2.11 Chordektomie durch Thyreotomie (Laryngofissur)

Die Chordektomie, also Resektion einer Stimmlippe, kommt bei kleinen glottischen (T1 oder T2) Larynxtumoren ohne Beteiligung der vorderen Kommissur zur Anwendung. Der Zugang zum Tumor erfolgt durch Spaltung des Kehlkopfskeletts (Laryngofissur, Thyreotomie) in der Mittellinie, sodass ein direkter frontaler Zugang zum Tumor ermöglicht wird (Theissing et al., 2006; Thomas et al., 1994). Die Stimmlippe wird üblicherweise makroskopisch mit der Schere bis zum *Processus vocalis* entfernt. Der Vorteil dieser Technik liegt in der optimalen Exposition des Tumors, der sowohl in seiner vertikalen als auch horizontalen Ausdehnung hervorragend eingeschätzt werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, eine komplette, kontinuierliche Randschnittserie zur Feststellung auf Tumorfreiheit an den Resektionsgrenzen zu entnehmen. Dies ist aber auch gleichzeitig ein Nachteil, da die beschriebene Technik relativ traumatisch ist sowohl in Bezug auf den chirurgischen Zugang als auch in Bezug auf die Tumorresektion mit entsprechender Morbidität und Funktionsverlust auf stimmlicher Ebene.

Eine erweiterte Chordektomie nach St. Clair-Thompson kann bei Befall des inneren Perichondriums durchgeführt werden. Dabei wird der befallene Knorpelbereich nach Ablösen des äußeren Perichondriums umschnitten und mit dem anhängenden Stimm- und Taschenfaltenbereich in toto reseziert (Theissing et al., 2006).

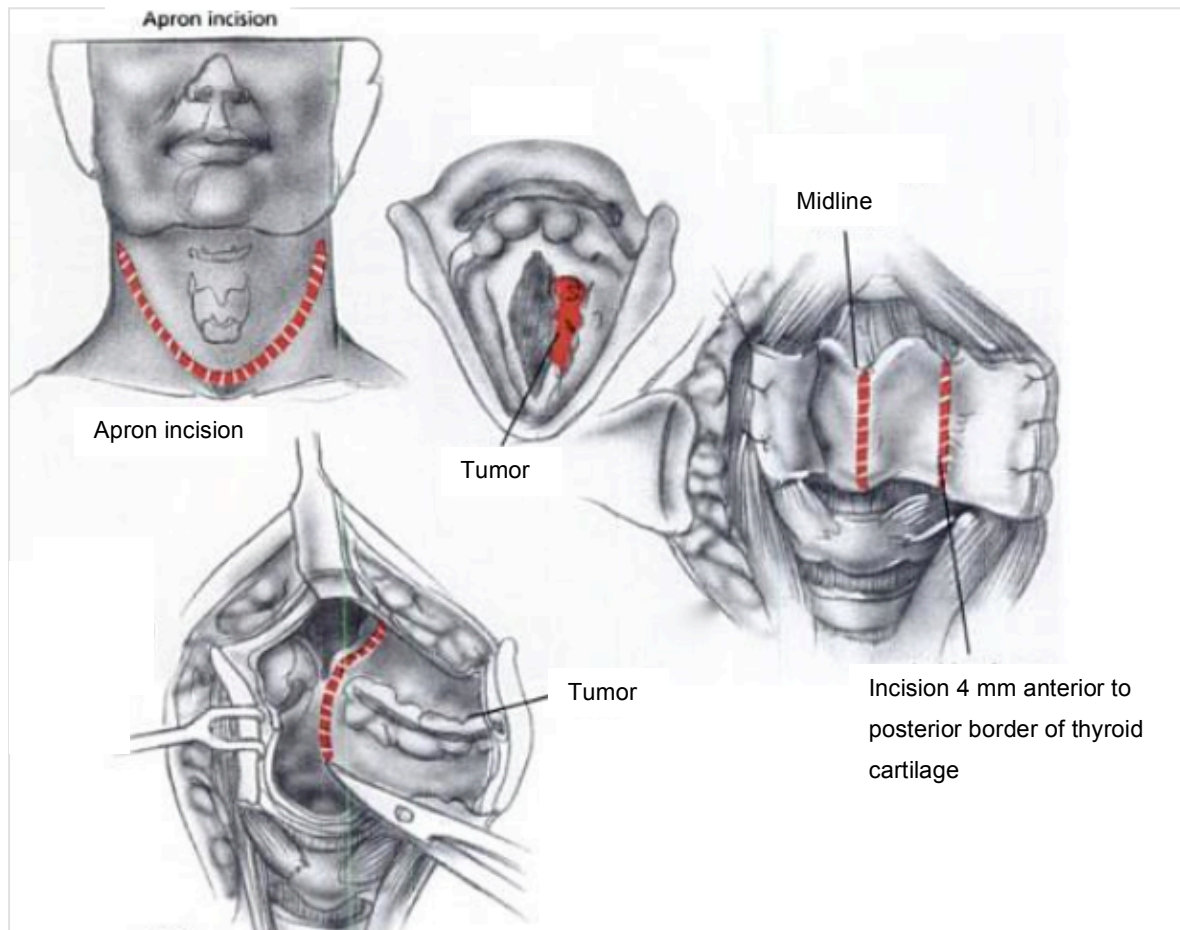


Abb. 6a: Chordektomie nach Thyreotomie (Theissing et al., 2006)

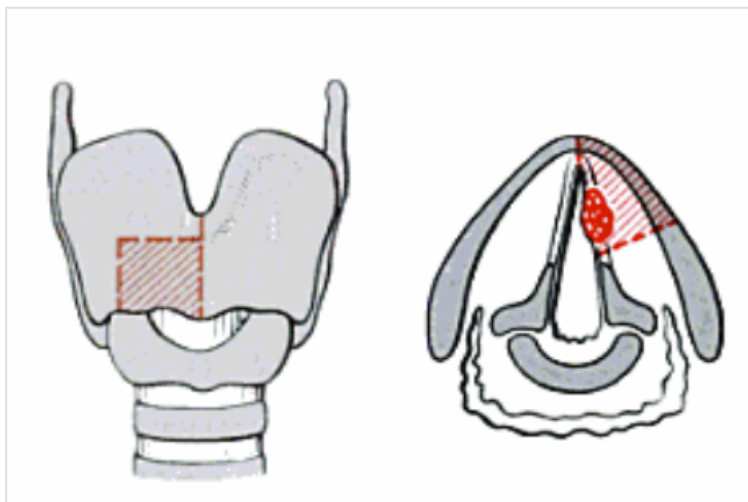


Abb. 6b: Erweiterte Chordektomie nach St. Clair-Thompson; links: Resektion mit Schildknorpelanteilen; rechts: Darstellung des Resektionsbereiches im Stimmlippenniveau (Theissing et al., 2006)

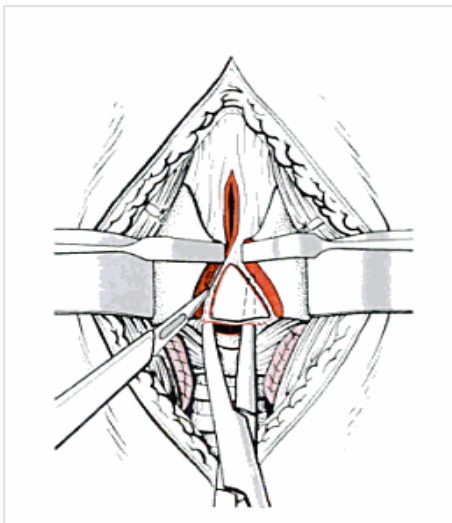
1.4.2.11 Frontoanteriore Kehlkopfteilresektion

Bei Tumoren der vorderen Kommissur, eventuell mit Ausdehnung auf den vorderen Bereich eines oder beider Stimmbänder, besteht immer die Gefahr der Tumordinfiltration des Schildknorpels im Ansatzbereich der Stimmlippen zum Schildknorpel (Broyle'sche Sehne). In diesem Fall sollte die Resektion eines knorpeligen Dreiecks aus dem Schildknorpel zur Erhöhung der onkologischen Resektionssicherheit erfolgen.

1.4.2.11 Frontolaterale Kehlkopfteilresektion (Le Roux-Robert)

Bei Tumoren der vorderen Kommissur mit Beteiligung eines Stimmbandes bis in den paraglottischen Raum kann eine frontoanteriore Resektion nach lateral unter Mitnahme des Perichondriums des inneren Schildknorpels durchgeführt werden. Der vordere Anteil (bis zu einem Drittel) der gegenseitigen Stimmlippe kann dabei in das Ausmaß der Resektion miteinbezogen werden (Theissing et al., 2006).

7a



7b

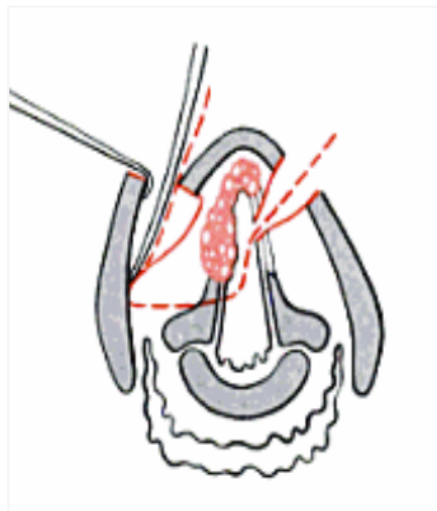


Abb. 7a: Frontolaterale Kehlkopfteilresektion: Eröffnung des Larynxinneren über das *Lig. conicum* unter Mitnahme des vorderen Schildknorpeldreieckes (Gefahr der Infiltration der Broyle'schen Sehne, siehe Text (Theissing et al., 2006))

Abb. 7b: Frontolaterale Kehlkopfteilresektion: Auslösung und Umfahrung des Tumors vom Knorpel her. Inzision der Weichteile auf der tumorabgewandten Seite (Theissing et al., 2006)

1.4.1.4. Vertikale Kehlkopfteilresektion nach Hautant

Diese Operationsmethode ist bei einseitigen Stimmlippenkarzinomen indiziert, die nach vorne bis in die vordere Kommissur und nach rückwärts bis auf den Aryknorpel reichen. Der Tumor darf aber nicht auf den supraglottischen Raum ausgedehnt sein. Sie ist ebenfalls kontraindiziert, falls der Tumor die vordere und hintere Kommissur überschreitet.

Bei der Kehlkopfteilresektion nach Hautant wird zunächst die kurze, gerade Halsmuskulatur auf der mit dem Tumor betroffenen Seite freigelegt und aus dieser Muskulatur und dem Kehlkopfperichondrium ein Lappen gebildet. Der Schildknorpel wird neben der Mittellinie auf der gesunden Seite und wenige Millimeter unterhalb der *Incisura thyroidea* nach unten bis zum *Lig. conicum* inzidiert. Hier wird der Lappen zur kranken Seite hin abgetrennt. Die Basis des gestielten Lappens liegt vor der hinteren Schildknorpelkante. Vom hinteren Knorpelschnitt aus werden die inneren Weichteile bis zur Mittellinie der Ringknorpelplatte mobilisiert und der Aryknorpel wird aus seiner Verbindung zur Ringknorpelplatte gelöst. Der Kehlkopf wird bis unter die *Incisura thyroidea* eröffnet und der Larynx aufgeklappt. Auf der Hinterwand in der Mittellinie wird ein Längsschnitt durchgeführt. Der Schnitt läuft abwärts bis zur Unterkante des Ringknorpels. Das Präparat wird gelöst und unter Verbindung der seitlichen Schnitte mit dem hinteren Längsschnitt exstirpiert. Anschließend wird die Wundfläche durch einen Thiersch-Lappen aus dem Oberschenkel unter Beteiligung des Muskel-Perichondrium-Lappens bedeckt. Die Resektion kann auch durch den *M. sternothyroideus* erfolgen (Theissing et al., 2006; Watters et al., 2000).

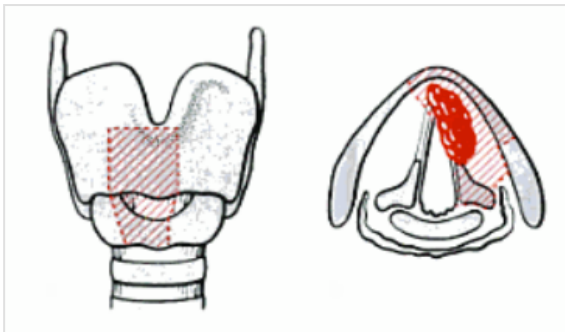


Abb. 8: Vertikale Kehlkopfteilresektion nach Hautant (Theissing et al., 2006)

1.4.1.5. Vertikale Kehlkopfteilresektion nach Gluck-Sörensen

Diese Operation ist bei streng einseitigen Stimmlippenkarzinomen mit Beschränkung auf das Kehlkopfinnere und ohne Erreichen der vorderen oder hinteren Mittellinie sowie Ausdehnung nach abwärts bis zur Untergrenze des Ringknorpels und nach oben bis zur Untergrenze des Ringknorpels indiziert. Nach lateralbasierendem einseitigem Schnitt median vom Zungenbein bis unterhalb des Ringknorpels werden Horizontalschnitte bis auf den *M. sternocleidomastoideus* durchgeführt. Unterhalb des Ringknorpelbogens wird halbkreisförmig geschnitten und Ring- und Schildknorpel werden nach außen gespalten. Die *Incisura interarytaenoidea* wird durchtrennt und die Schleimhaut des *Sinus piriformis* gelöst. Der halbseitige Kehlkopf wird ausgelöst. Der Defekt muss nach Raffung des Pharynxdefektes mit einem Halshautlappen bedeckt werden. Da vielfältige Alternativen zur dieser Operation existieren, wird diese Methode heutzutage nur selten durchgeführt (Theissing et al., 2006).

1.4.1.6. Horizontale Kehlkopfteilresektion nach Alonso

Die horizontale Teilresektion ist bei supraglottischen Karzinomen indiziert und wurde aufgrund der anatomischen und embryologischen Gegebenheiten im Bereich des Kehlkopfes eingeführt. Während sich die Glottis aus Anteilen des Vorderdarmes entwickelt, entsteht die Supraglottis aus einem der Kiemenbögen. Die Grenze ist histologisch durch elastische Weichteilbänder markiert (Myers und Alvi, 1996).

Die Operation nach Alonso wird in folgenden Schritten durchgeführt: Skelettieren des oberen Larynx, Resektion beider oberer Schildknorpelanteile, Eröffnung des Pharynx und Resektion der supraglottischen Kehlkopfanteile mit Epiglottis und präepiglottischem Raum. Zur Erhaltung der inneren Sensibilität des Kehlkopfes muss der *N. laryngeus superior* zumindest einseitig erhalten werden.

1.4.1.7. Suprakrikoidale partielle Laryngektomie

Die von den österreichischen Ärzten Maier und Reider beschriebene subtotale Kehlkopfteilresektion mit Krikohyoido(epiglottis)-pexie kann bei Patienten mit einem Karzinom der vorderen Kommissur, einem Karzinom des Petiolus der Epiglottis oder ausgedehnten supra- und transglottischen Larynxkarzinomen gerechtfertigt

sein, da diese Karzinome nach endolaryngealer Kehlkopfteilresektion oder alleiniger primärer Radiochemotherapie hohe Lokalrezidivraten aufzeigen können. Unter Krikohyoidopexie versteht man die Resektion der Epiglottis bei der Tumorresektion. Sollte die Epiglottis in ihrem kranialen Anteil erhalten werden nennt man den Eingriff Krikohyoidoepiglottopexie. Indikationen für suprakrikoidale partielle Laryngektomien mit Krikohyoidopexie sind die transglottischen und supraglottischen Karzinome mit Beteiligung der infrahyoidalen Epiglottis oder Stimmlippenfixierung. Die suprakrikoidale partielle Laryngektomie mit Krikohyoidoepiglottopexie ist bei bilateraler Stimmlippenbeteiligung mit oder ohne Befall der vorderen Kommissur, T3-Glottisläsionen mit Fixierung der Stimmlippe oder T4-Glottiskarzinome mit begrenzter Ausdehnung auf den Schildknorpel indiziert (Theissing et al., 2006).

1.4.2 Laserchirurgische Kehlkopfteilresektionen

Die Absorption und Ausbreitung der Laserstrahlung verursachen bestimmte Effekte am Gewebe. Unter Extinktion versteht man das Zusammenwirken von Absorption und Streuung. Eine fehlende Wirkung der Laserstrahlung am Gewebe kann auf eine mögliche Reflexion der Strahlung an der Gewebeoberfläche oder auf dem Vorgang der Transmission beruhen. Die von inhomogenen Gewebestrukturen abhängige Streuung wird durch unterschiedliche Brechungsindizes der verschiedenen Zellen und durch den Unterschied zwischen Zellen und deren umgebenden Medien bedingt. So werden Wellenlängen, die sehr viel größer sind als die Zelldurchmesser, nur gering von zellulären Strukturen gestreut. Der CO₂-Laser ist im ultravioletten Bereich einzuordnen. Bei einer Wellenlänge von 10,6 µm zeigt dieser nur sehr geringe Laserlichteindringtiefen am Gewebe (Hale et al., 1973). In einer Gewebetiefe von weniger als 2 mm wird bereits über 98% der Energie des CO₂-Lasers absorbiert (Fiedler et al., 1974).

Die durch Absorption und Streuung bedingte thermische Wirkung des Laserstrahls wird in der Medizin zum Schneiden und Koagulieren von Gewebe genutzt. Dies geschieht mit verschiedenen Lasersystemen bei einer Leistungsdichte von 1 - 106 Watt/cm² und bei einer Laserlichtapplikationsdauer von Millisekunden bis hin zu mehreren Sekunden. In Abhängigkeit von der erzeugten Temperatur kommt es zu unterschiedlich stark ausgeprägten Gewebeschädigungen. In der Tiefe des Gewebes nimmt die absorbierte Strahlungsmenge und damit auch die Wärmeenergie

ab, was sich durch eine Reduktion der Temperatur ausdrückt. Gleichzeitig wird durch Wärmeleitung und durch den Blutstrom Wärme abgeführt. Es entsteht ein Temperaturgradient sowohl in der Tiefe als auch in der Breite (Helfmann et al., 1989).

Je nach Temperaturunterschied kommt es zu unterschiedlich stark ausgeprägten Gewebeschädigungen. Bei Temperaturen von 37-60° C sind die Gewebereaktionen reversibel. Im Gegensatz dazu tritt ab 60° C eine irreversible Denaturierung der Proteine mit Ausbildung von Koagulations- und Nekrosearealen ein. Ein weiterer Temperaturanstieg auf 100° C führt zur Verdampfung des Zellwassers mit nachfolgender zunehmender Austrocknung des Gewebes. Bei Entwicklung höherer Temperaturen kommt es zur Karbonisierung und schließlich Vaporisation des Gewebes (Rudert, 1991). Aufgrund hochgradiger Absorption der CO₂-Laserstrahlung im Gewebewasser ermöglicht dieses Lasersystem einen exakten Schnitt in der Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege, ohne eine thermische Schädigung zu verursachen (Lippert et al., 1994). Die am laserchirurgisch erzeugten Schnitttrand eingetretene thermische Schädigung, die sog. Nekrosezone von 150-450 µm im oberflächlichen Bereich und 30-100 µm im Wundbereich wurde wiederholt als großer Nachteil der Laserchirurgie gewertet (Rudert et al., 1991). Andererseits sind die Auswirkungen der laserinduzierten Gewebeveränderungen für bestimmte Indikationen geradezu erwünscht, weil diese vielfach den Verzicht auf eine konventionelle chirurgische, plastisch rekonstruktive Operation zur Deckung der entstandenen Defekte ermöglicht (Steiner, 1991; Steiner, 1994). Vor diesem Hintergrund wurden Anfang der neunziger Jahre neue Mikromanipulatoren für die Strahlführung des CO₂-Lasers entwickelt, die eine deutliche Reduktion des Strahldurchmessers ermöglichen. Ein fokussierter Laserstrahl ermöglicht die Anwendung geringerer Laserleistung bei gleicher Energiedichte zum Präparieren. Die Karbonisations- und Nekrosezonen sind schmaler. Das Gewebe weist nach der Einwirkung des CO₂-Lasers eine gemeinsame Karbonisations- und Koagulationszone von unter 0,2 mm und eine Ödemzone auf. Die Zone der Einwirkung inklusive Ödembereich beträgt insgesamt weniger als 0,5 mm (Rudert, 1988). Es resultiert ein feiner Gewebeschnitt an der Schleimhaut, was insbesondere bei der Therapie von kleinen Stimmlippenkarzinomen bedeutungsvoll ist (Rudert et al., 1994; Werner et al., 1993).

Die Möglichkeit des kontaktlosen, präzisen Schneidens unter mikroskopischer Vergrößerung hat dazu geführt, dass bei der transoralen Larynxchirurgie heutzutage überwiegend der CO₂-Laser eingesetzt wird (Davis and Hayes, 1995; Eckel et al., 1995; Iro et al., 1995; Rudert, 1991; Thumfart et al., 1995; Zeitels et al., 1990). Während des Schneidvorganges werden kleine Blutgefäße verschlossen, wodurch eine bessere Übersicht bei der Tumorresektion ermöglicht wird. Durch die Verwendung eines Operationsmikroskops kann ein erfahrener Operateur an der Gewebereaktion während der Laserresektion erkennen, ob es sich um gesundes Gewebe oder um Tumorgewebe handelt. Entartetes Gewebe karbonisiert langsamer und lässt sich schlechter resektieren (Rudert und Werner, 1994).

Eine obligatorische (temporäre) Tracheotomie wie bei der translaryngealen Resektion ist bei der transoralen Laserchirurgie in der Regel nicht nötig. Das transorale Vorgehen ermöglicht einen direkten, minimal-invasiven Zugang zum Tumor und in Kombination mit der präzisen Tumorresektion kann funktionell wichtiges, nicht tumortragendes Stimmlippengewebe (Schleimhaut, Muskulatur) mit dem Resultat einer besseren postoperativen Stimmqualität maximal erhalten werden (Ambrosch et al., 1998; Wetmore et al., 1986).

Darüber hinaus haben Patienten nach einer laserchirurgischen Tumorresektion einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und bei onkologisch erfolgreicher Tumorresektion eine höhere Lebensqualität (Steiner et al., 2002).

Die laserchirurgische mikroskopische Operations- und Resektionstechnik des Kehlkopfes weist gegenüber den konventionellen makrochirurgischen Techniken bei den restlichen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes einige Besonderheiten auf. Bei der klassischen Technik wird der Tumor en-bloc – also in einem Stück – unter zirkulärer Mitnahme von gesundem Gewebe entfernt, wobei ein weiterer Sicherheitsabstand zum Tumor von mindestens 5 – 10 mm realisiert werden sollte.

Bei der transoralen laserchirurgischen Kehlkopfchirurgie erfolgt die Einstellung des Endolarynx und der Tumorregion über ein starres Laryngoskop (Kleinsasser-Laryngoskop, Weerda-Spreizlaryngoskop). Da der Zugangsraum durch das Laryngoskop begrenzt und beengt ist, ist eine klassische En-bloc-Resektion nur bei kleineren Tumoren möglich. Größere Tumore müssen gegebenenfalls ein- oder mehrmals vertikal oder horizontal gespalten und in mehreren Fraktionen reseziert werden. Dieses Vorgehen wiederum ist nach Steiner sogar als Vorteil zu werten, da es eine intraoperative Beurteilung der Tiefeninfiltration und der Beteiligung be-

nachbarter Strukturen wie Larynxknorpel oder Halsweichteile ermöglicht und somit eine „Chirurgie nach Maß“ durchgeführt werden kann (Steiner 2005).

Prinzipiell können mit dem CO₂-Laser die gleichen Resektionsverfahren wie bei den konventionellen Kehlkopfteilresektionstechniken erfolgen mit dem Unterschied, dass das knorpelige Kehlkopfskelett nicht eröffnet bzw. teilentfernt wird. Die chirurgischen Möglichkeiten werden lediglich durch die Exposition des Tumors bzw. die Erreichbarkeit des Tumors begrenzt. Die komplette Tumorentfernung muss auch bei der Laserresektion das Primärziel sein. Sollte dies nicht erreichbar sein, muss intraoperativ auf eine konventionelle Technik gewechselt werden. Auch bei der Operationsplanung sollte berücksichtigt werden, dass eine sichere konventionelle Entfernung über einen externen Zugang besser ist, als eine fragliche Entfernung im Rahmen eines minimal-invasiven transoralen Zugangs mit mikroskopischer Laserresektion (Steiner 2005).

Vor jeder Tumorresektion muss zunächst eine histologische Diagnostik durchgeführt werden. Diese gibt Aussage über die Dignität und Art des Tumors, wodurch wiederum die Radikalität der Chirurgie bestimmt wird. In der Regel werden in einem ersten mikrolaryngoskopischen Eingriff Probebiopsien vom Tumor entnommen. Bei kleinen, malignitätsverdächtigen Tumoren des Stimmlippenepithels oder Epithelläsionen (Leukoplakien, chronisch-entzündliche Epithelveränderungen) kann im diagnostischen Setting mit dem Laser eine Exzisionsbiopsie vorgenommen werden. Hierbei wird der Tumor zur histologischen Beurteilung knapp umschnitten und unter operationsmikroskopischer Kontrolle komplett entfernt. Der Befund sollte zum einen den Reinke'schen Raum in die Tiefe nicht überschreiten und das darunterliegende *Ligamentum vocale* sollte geschont werden. Zum anderen sollte der Epithelverband möglichst nicht zerrissen werden, da dies die Beurteilung der Tumorgrenzen im Falle eines malignen Geschehens erschwert. Beides gestaltet sich mit herkömmlichen kalten mikrochirurgischen Instrumenten u.a. auch wegen der vermehrten Blutung schwierig. Der CO₂-Laser hat den Vorteil, dass kleine Gefäße durch die Hitzeentwicklung sofort verschlossen werden. Die präzise Resektion gelingt am besten mit CO₂-Lasern im Scanner-Modus (z.B. Acublade der Firma Lumenis). Hierbei wird das Gewebe nicht wie bei herkömmlichen CO₂-Lasern punktuell inzidiert, was unregelmäßige Schnittführungen resultiert, sondern strichförmig abgetragen.

Der Vorteil der Exzisionsbiopsie liegt im einzeitigen Eingriff (Diagnostik und Therapie in einer Sitzung). Allerdings hat so einer Eingriff im Gegensatz zu definitivem Eingriff den Nachteil, dass er einen Entzündungsreiz setzt und das Gewebe großflächig alteriert. Das hat zu Folge, dass bis zum definitiven Eingriff einige Wochen gewartet werden sollten, damit der Tumor wieder in seinen Grenzen sichtbar wird.

Es gibt folgende Techniken bei der laserchirurgischen Teilresektion:

1.4.2.1 Subepitheliale Chordektomie oder Dekortikation (Typ I)

Dieses Verfahren ist vor allem ein diagnostischer Eingriff, durch den das gesamte Epithelium der Stimmlippen im Läsionsbereich dem Pathologen zur Verfügung gestellt wird. Es wird z.B. bei einer chronischen Laryngitis durchgeführt. Dabei wird das gesamte Epithelium der Stimmlippe oberhalb des *Ligamentum vocale* reseziert. Dieser Eingriff hat auch gleichzeitig therapeutische Bedeutung, falls das histologische Ergebnis eine Dysplasie oder ein Carcinoma in situ ohne Mikroinvasionen zeigt.

1.4.2.2 Subligamentäre Chordektomie (Typ II)

Die subligamentäre Chordektomie ist eine Methode, die bei klinisch bewiesener schwerer hypertrophischer Laryngitis, bei Carcinoma in situ oder bei einem mikroinvasiven Karzinom begrenzt im Bereich der *Lamina propria* durchgeführt wird. Bei diesem Eingriff wird das gesamte veränderte Epithel der jeweiligen Stimmlippe unter Mitnahme des Reinke-Raumes und des *Ligamentum vocale* reseziert.

1.4.2.3 Transmuskuläre Chordektomie (Typ III)

Dieser Eingriff ist bei kleinen oberflächlichen Karzinomen der Stimmlippe mit geringer Muskelinfiltration und guter Mobilität der Stimmlippen indiziert.

1.4.2.4 Totale Chordektomie (Typ IV)

Die totale Chordektomie ist bei T1 und T2 Karzinomen indiziert. Deshalb ist die totale Chordektomie ein rein therapeutisches Verfahren. Der Eingriff ist auch dann geeignet, wenn die Tumoren sich bis zur vorderen Kommissur ausgebreitet haben, in diesem Fall wird die vordere Kommissur in die Resektion miteinbezogen, die

sogenannte Frontolaterale Kehlkopfteilresektion. Nach posterior wird der *Processus vocalis* des Stellknorpels ebenfalls reseziert.

1.4.2.5 Erweiterte Chordektomie (Typ Va, Vb, Vc, Vd)

Die erweiterte Chordektomie ist indiziert, falls ein Karzinom die Stimmbandgrenzen überschreitet. Es gibt vier Formen der erweiterten Chordektomie.

Typ Va: Bei dieser Resektionsmethode werden die gesamte Stimmlippe und die vordere Kommissur, sowie -falls notwendig- Teile des kontralateralen Stimmbandes entfernt. Die Dissektion beginnt oberhalb der Ansatzstelle der Stimmlippe.

Typ Vb: Hier wird neben der Resektion des gesamten Stimmbandes auch der gesamte Stellknorpel im Sinne einer Arytenoidektomie entfernt. Dabei wird das gesamte Arytenoid reseziert.

Typ Vc: Bei dieser Variante wird neben dem Stimmband auch der Morgagni-Ventrikel und ggf. das Taschenband mitreseziert (falls eine Taschenbandresektion nicht ohnehin aus Expositionsgründen nötig ist). Dies ist in allen Fällen notwendig, in denen der Tumor auf die Supraglottis übergegriffen hat.

Typ Vd: Breitet sich der Tumor subglottisch aus, ist eine erweiterte Resektion bis zu einem Zentimeter nach subglottisch möglich.

Im Unterschied zu den konventionellen externen Eingriffen bleibt das Kehlkopfskelett in der Regel unberührt oder es wird nur partiell bei Arrosion oder umschriebener Infiltration mitentfernt. Auch das Ausmaß der Entfernung ist nicht standardisiert sondern folgt der jeweiligen Tumorausdehnung („Chirurgie nach Maß“).

Dementsprechend gibt es eine Reihe von absoluten oder relativen Kontraindikationen zur endolaryngealen Tumorsektion wie zum Beispiel extralaryngeale Tumorausbreitung, großflächige Knorpelinfiltration des Kehlkopfskeletts, subglottische Ausbreitung, Ausbreitung in das präepiglottische Fettgewebe und/oder schlechte mikrolaryngoskopische Exposition des Tumors.

Das chirurgische Vorgehen beim tumorösen Befall der vorderen Kommissur wird kontrovers diskutiert. Einige Experten (Motta et al., 1988; Rudert und Werner 1995; Steiner, 1993) meinen, dass die Resektion in diesem Bereich die Subglottis und das *Ligamentum cricothyroideum* erfassen sollten, da ein Karzinom im Bereich der vorderen Kommissur aufgrund des Verlaufes der Lymphgefäße dazu neigt, sich in

die Subglottis auszubereiten. Es gibt ebenso Autoren (Krespi und Meltzer, 1989; Piquet und Chavalier, 1993), die die transorale Laserresektion eines Karzinoms im Bereich der vorderen Kommissur für kontraindiziert halten. Sie sind der Meinung, dass eine transorale Laserresektion in diesem Bereich sehr schwierig und daher zu ungenau sei. Andere Autoren (Eckel et al., 1993; Koufman et al., 1986; Remacle et al., 1997) bevorzugen den Kompromiss, wonach eine Chordektomie bei ausgedehntem Karzinom in der vorderen Kommissur als adäquat angesehen wird, falls das Karzinom diese Strukturen einschließt aber nicht infiltriert.

1.4.2.11 Neck Dissection

Die Neck Dissection basiert auf einer Untergliederung der Halslymphknotengruppen in fünf Regionen (Robbins et al. 2008):

- Submentale und submandibuläre Lymphknoten (Level Ia+b)
- Tiefe kranio-juguläre Lymphknoten (Level IIa+b)
- Tiefe medio-juguläre Lymphknoten (Level III)
- Tiefe kaudo-juguläre Lymphknoten (Level IV)
- Lymphknoten des posterioren Halsdreiecks, die sogenannte Accessoriusgruppe (Level V)
- Mediane Lymphknotengruppe (Level VI)

Bei der primären operativen Tumorsektion werden häufig verschiedene Lymphknotengruppen ausgeräumt. Art und Umfang einer solchen Neck Dissection sind abhängig von der Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen und der Lage und Größe des Primärtumors.

1.4.2.11 Modifiziert-radikale Neck Dissection

Bei der modifiziert-radikalen Neck Dissection werden die Lymphknotengruppen der Level I-V ausgeräumt, aber eine oder mehrere der nichtlymphatischen Strukturen wie *M. sternocleidomastoideus*, die *V. jugularis interna* und/oder der *N. accessorius* belassen. Durch diesen konservativ-funktionellen Ansatz hat diese Modifikation der Neck Dissection die klassische radikale Neck Dissection als Standardmethode der Halslymphknotenausräumung abgelöst.

1.4.2.11 Radikale Neck Dissection

Sie ist definiert als Entfernung der Lymphknotengruppen Level I-V und Resektion aller nichtlymphatischen Strukturen (*M. sternocleidomastoideus*, die *V. jugularis interna*, *N. accessorius*), wenn diese z.B. vom Tumor infiltriert sind und daher chirurgisch nicht erhalten werden können (in der Regel bei fortgeschrittener Halslymphknotenmetastasierung).

1.4.2.11 Erweiterte radikale Neck Dissection

Wenn über eine radikale Neck Dissection hinaus noch andere Lymphknotengruppen ausgeräumt oder anatomische Halsstrukturen (*A. carotis externa/interna*, *N. hypoglossus*, *N. vagus* oder paravertebrale Muskulatur, etc.) im Rahmen der Tumoresektion ausgeschnitten werden müssen, wird dieses als erweiterte radikale Neck Dissection definiert.

1.4.2.11 Selektive Neck Dissection

Selektive Neck Dissection wird bei nicht metastasierten Lymphknoten oder ipsilateralen Lymphknotenmetastasen unter 3 cm Größe durchgeführt. Dabei wird hauptsächlich die drainierende Lymphknotengruppe unter Schonung aller drei nichtlymphatischen Strukturen reseziert.

1.4.3 Radiotherapie

In deutschsprachigen Zentren werden Larynxkarzinome meist primär-operativ mit gegebenenfalls adjuvanter postoperativer Strahlentherapie entfernt (Glanz et al. 1989; Schneider et al. 2000). Viele internationale Zentren bevorzugen bei frühen Larynxkarzinomen die primäre Radiotherapie und gehen nur bei Erfolglosigkeit dieser Behandlung chirurgisch vor (Burke et al. 1997; Gallo et al., 2002).

Mit zunehmender Tumorgöße zeigen jedoch primär-operative Behandlungen bessere onkologische Ergebnisse im Vergleich zu einer primären Bestrahlung (Schneider et al., 2000).

Bezüglich des oft vorgetragenen Arguments, nach primärer Strahlentherapie sei die Stimmqualität besser als nach einer Operation, kann man anmerken, dass viele Patienten durch Atrophie und progredienter Fibrosierung der Stimmbänder nach

Radiatio unter teilweise über Jahre zunehmender Heiserkeit leiden (Schneider et al., 2000).

Eine postoperative adjuvante Radiotherapie ist bei supraglottischen Larynxkarzinomen, die nicht in sano oder zweifelhaft in sano reseziert wurden, indiziert. Eine Bestrahlung ist ebenfalls bei Tumoren ab Kategorie T3 und/oder N1-3 indiziert. Fakultativ können auch Tumoren im Stadium T2N0 bestrahlt werden.

Bei glottischen Larynxkarzinomen kann eine postoperative adjuvante Radiotherapie ebenfalls bei Tumoren, die nicht in sano oder fraglich in sano reseziert wurden, und/oder Tumorstadium T4 oder N2-3 durchgeführt werden, kann aber auch fakultativ bei den Stadien T2-3 und N1 indiziert sein (Zimmermann et al., 2003).

1.5 Fragestellung

Um bereits während einer laserchirurgischen Kehlkopfteilresektion eine Aussage darüber zu erhalten, ob der Tumor restlos entfernt wurde und um spätere Nachresektionen zu vermeiden, werden normalerweise wie bei den konventionellen Resektionen nach der Tumoresektion zusätzliche Randschnitte entnommen und als Gefrierschnellschnitte zur sofortigen histopathologischen Befundung übersandt. Dieses Vorgehen hat generelle Nachteile, wie z.B. die intraoperative Wartezeit auf das Ergebnis des Schnellschnittes und die Tatsache, dass die Ergebnissicherheit des Schnellschnittes im Vergleich zum herkömmlichen, zeitaufwändigeren Parafinschnitt geringer ist und daher spätere Nachresektionen trotzdem einkalkuliert werden müssen. Es hat aber auch bezogen auf die Kehlkopfchirurgie spezielle Nachteile. Zum einen ist bei der transoralen Laserchirurgie im Vergleich zur konventionellen (offenen) Technik eine kontinuierliche Randschnittentnahme technisch schwer möglich, sodass per se eine größere onkologische Sicherheitslücke besteht. Noch wichtiger erscheint der Gedanke, dass die Laserchirurgie vor allem aus funktionellen Gründen eingeführt wurde, sodass die zusätzliche Gewebeentnahme (vor allem im Stimmlippenbereich) aus Sicherheitsgründen diese Idee eigentlich konterkariert.

Abweichend von diesem „Goldstandard“ wurde daher an der HNO-Klinik in Lübeck operateurabhängig (E.G.) bei einigen Patienten, bei denen der Tumor unter dem Operationsmikroskop lasermikrochirurgisch sauber entfernt erschien, auf eine int-

raoperative Randschnittkontrolle verzichtet und die Bewertung, ob der Tumor komplett („in sano“) reseziert wurde, von der endgültigen histologischen Aufarbeitung (Paraffinschnitt) abhängig gemacht. Ziel dieser Maßnahme war es, das restliche nicht mit dem Tumor infiltrierte Stimmband möglichst zu schonen, um die Sprachfunktion maximal zu erhalten und die Operationszeit zu verkürzen. Später in dieser Serie wurde operateurabhängig (E.G.) bei knappen Resektionsrändern (<1mm) in der histologischen Aufarbeitung auch auf eine sekundäre Nachresektion verzichtet und dafür eine enge ambulante endoskopische Nachkontrolle mit der Option zur operativen Probeentnahme durchgeführt. Diese Methodik wurde von E.G. später auch in der HNO-Abteilung der Klinik Vincentinum in Augsburg weitergeführt, so dass wir zusätzlich noch ein zweites späteres Kollektiv mit 12 Patienten nachuntersuchen konnten.

In der vorliegenden Arbeit sollten daher folgende Fragen untersucht werden:

1. Resultiert aus dem Verzicht auf intraoperativen Randschnittentnahmen eine höhere Rezidivgefahr als bei intraoperativer Randschnittkontrolle?
2. Resultiert aus dem Verzicht auf eine Nachresektion bei knappen Resektionrändern (<1mm) im Paraffinschnitt eine höhere Rezidivrate?
3. Führt diese knappe Resektionsstrategie zu einem besseren funktionellen Ergebnis?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden 122 Patienten (115 Männer, 7 Frauen) nachuntersucht, die zwischen Februar 1992 und Januar 2008 an einem frühen Larynxkarzinom in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck laserchirurgisch operiert wurden. Die relevanten Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Darin waren alle prä-, intra- und postoperativen Untersuchungen, sowie alle Aufzeichnungen aus der Tumorsprechstunde enthalten. Die Patienten wurden von verschiedenen Chirurgen operiert.

Zusätzlich wurden in einer zweiten Serie 12 Patienten (12 Männer, keine Frau) nachuntersucht, die zwischen 2010 und 2015 an einem frühen Larynxkarzinom in der HNO-Abteilung der Klinik Vincentinum in Augsburg laserchirurgisch operiert wurden. Auch hier wurden die relevanten Daten aus den Patientenakten entnommen. Diese Patienten wurden ausschließlich von Prof. Dr. E. Gehrking (E.G.), ehemals Lübeck, operiert. Alle hier gesehenen Tumore waren Plattenepithelkarzinome.

Das Gesamtkollektiv von 134 Patienten wurde nach Tumorgröße bzw. Tumorlokalisation aufgeteilt [Abb. 9 und 10]. Gruppe I beinhaltete alle glottischen Larynxkarzinome (n=106), In Gruppe II waren die supraglottischen Larynxkarzinome mit T1/T2-Status (n=28) vertreten.

1. Gruppe Ia wurde von Patienten mit einem glottischen T1a-Larynxkarzinom (n=49) gebildet. Davon wurden 22 Patienten (45%) mit und 27 Patienten (55%) ohne intraoperativer Randschnittkontrolle operiert.
2. Gruppe Ib beinhaltete alle Patienten mit einem glottischen T1b-Larynxkarzinom (n=17). 12 Patienten (70,6%) wurden mit und 5 Patienten (29,4%) ohne Randschnittkontrolle operiert.
3. In Gruppe Ic waren alle Patienten mit einem glottischen T2-Larynxkarzinom (n=40). 28 Patienten (70%) wurden mit und 12 Patienten (30%) wurden ohne Randschnitte operiert.

4. Gruppe II beinhaltete alle Patienten mit einem supraglottischen Larynxkarzinom mit T-Status 1-2 (n=28). Bei 20 Patienten (71,4%) wurden nach Tumorentfernung intraoperativ Randschnitte entnommen, bei 8 Patienten (28,6%) wurde darauf verzichtet.

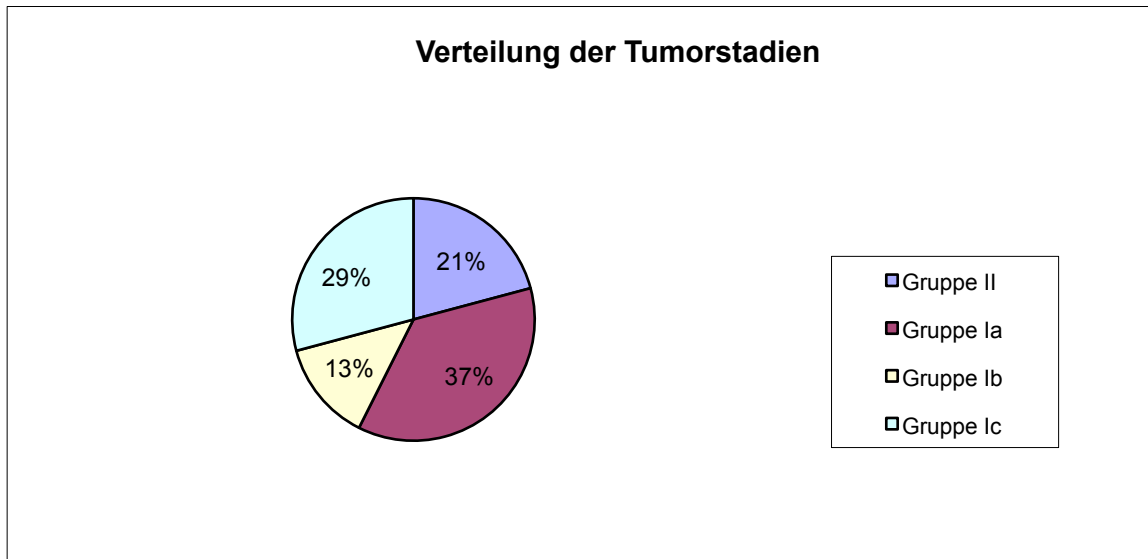


Abb. 9: Verteilung der Patienten unter Berücksichtigung von Tumorgroße und Tumorlokalisation

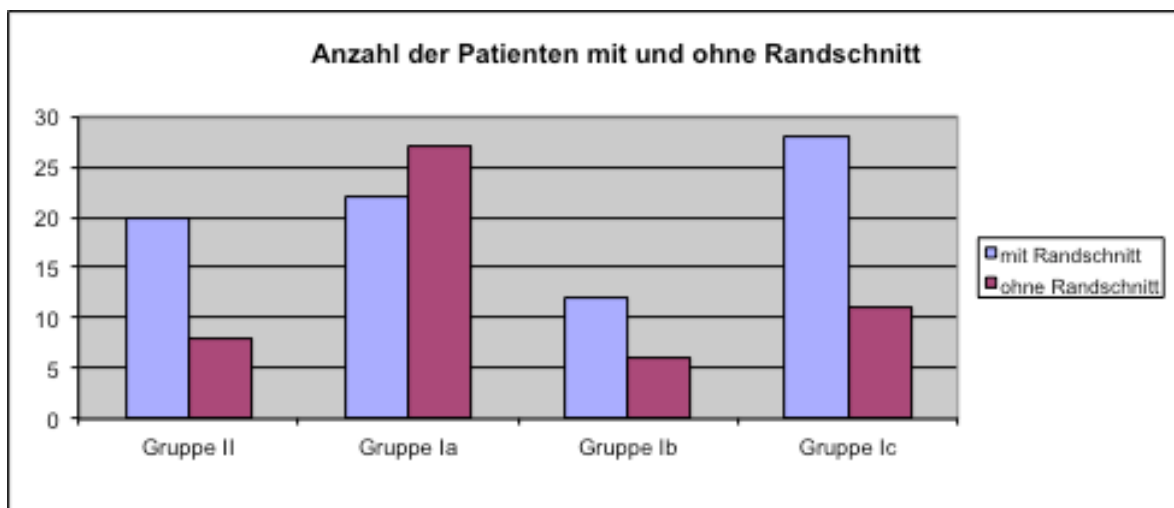


Abb. 10: Patientenverteilung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Operationstechniken (Randschnittkontrolle vs. keine Randschnittkontrolle)

2.2 Material

Die Operationen wurden bis 2003 mit einem CO₂-Laser der Firma Limmer und ab 2003 mit einem CO₂-Laser der Firma Lumenis („Acublade“) durchgeführt, der an ein Zeiss-Vario-Operationsmikroskop angekoppelt wurde.

2.3 Operationstechnik

Zu Anfang der Operation wurde ein Metallschutz auf die obere Zahnreihe gesetzt, um mögliche Zahnschädigungen zu verhindern. Danach wurde der Patient mit einem spezialbeschichteten Lasertubus intubiert. Mit verschiedenen Spreizlaryngoskopen wurde der Tumor bestmöglich exponiert und eingestellt. Unter dem Operationsmikroskop wurden die Grenzen des Tumors identifiziert und vor allem bei den Stimmlippenkarzinomen mit einem geringen Sicherheitsabstand laserchirurgisch umschnitten. Um den Karbonisationsrand im Schnittbereich gering zu halten, wurde eine möglichst geringe Laserleistung gewählt.

Ein kritischer Moment bei der transoralen Laserchirurgie ist die Exposition des Tumors während der Resektion. Bei größeren Tumoren wird die Sicht auf den Tumor mit fortschreitender Präparation geringer, da der bereits resezierte Tumor das Gesichtsfeld einschränkt und die tiefen Tumorausläufer dadurch verdecken kann. In manchen Fällen wurde der Tumor daher geteilt und in verschiedenen Partitionen getrennt reseziert. Dies hatte auch den Vorteil, dass hierdurch die Tiefeninfiltration des Tumors besser beurteilt werden konnte. Bei allen Tumoren war es das Ziel, eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden (R0, „in sano“) zu erreichen. Um dabei eine maximale Funktion zu erhalten, wurden die Sicherheitsabstände bei den Stimmlippenkarzinomen relativ gering gewählt (ca. 1 mm), bei den supraglottischen Karzinomen hingegen etwas größer (ca. 1-5 mm) (Iro et al., 2009).

Nach der Resektion wurde der Tumor auf Kork aufgespannt, auf Papier skizziert und dokumentiert und in die Pathologie eingesandt. Darüber hinaus wurden in der einen Patientenkohorte aus den Tumorrändern und dem Tumorgrund Probebiopsien entnommen (Rand+). Die Lokalisation dieser Randschnitte wurde identifiziert und dokumentiert und zur Schnellschnittuntersuchung weitergeleitet. In der

anderen Patientenkohorte wurde bewusst darauf verzichtet (Rand-), (siehe Fragestellung).

Nach Abschluss der Tumorresektion wurden die Patienten extubiert und für eine Nacht im Aufwachraum überwacht. Eine temporäre Tracheotomie war in keinem Fall erforderlich.

2.3.1 Operationsbeispiel einer laserchirurgischen Chordektomie links (73J,m)

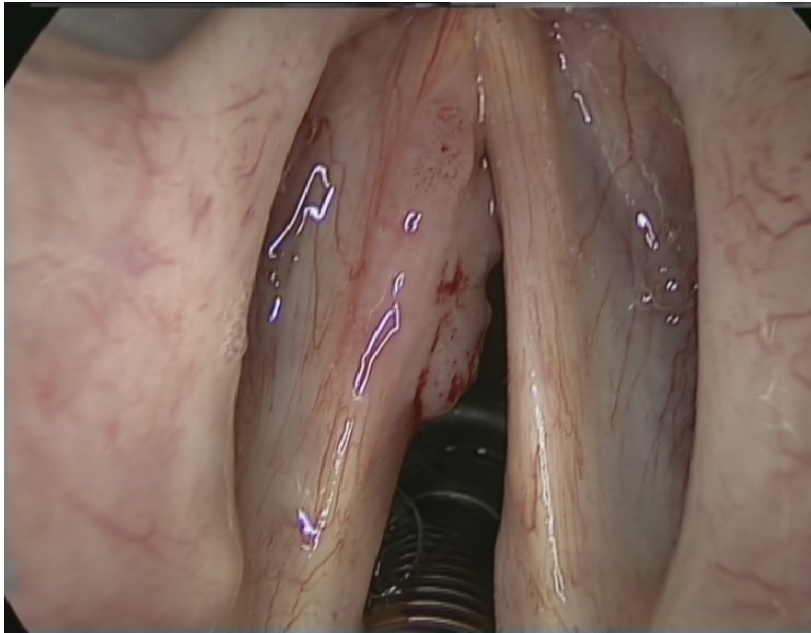


Abb. 11: T1a-Larynxkarzinom der linken vorderen/mittleren Stimmlippe bis an die vordere Kommissur heranreichend, mit Übergang zum Stimmlippenabhang (0°-Endoskopie, intraoperativer Situs)

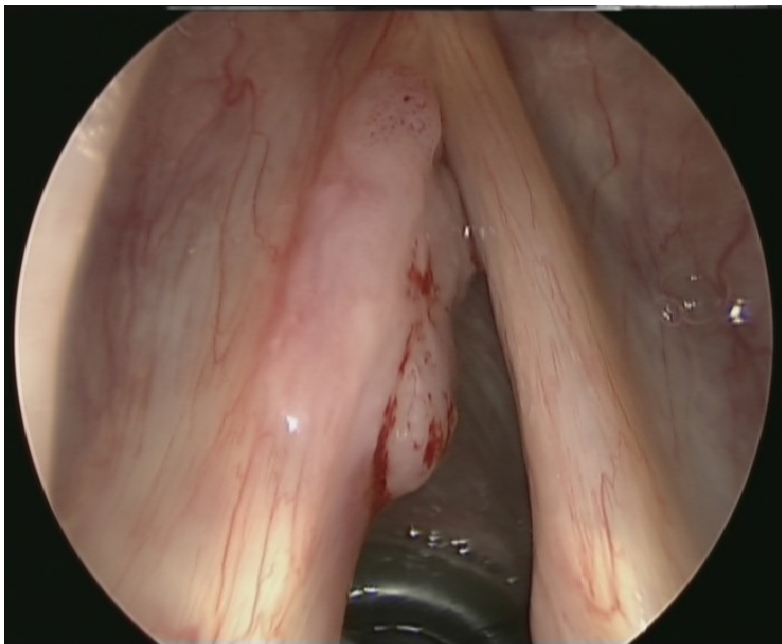


Abb. 12: Gleicher Befund in der 30°-Endoskopie)

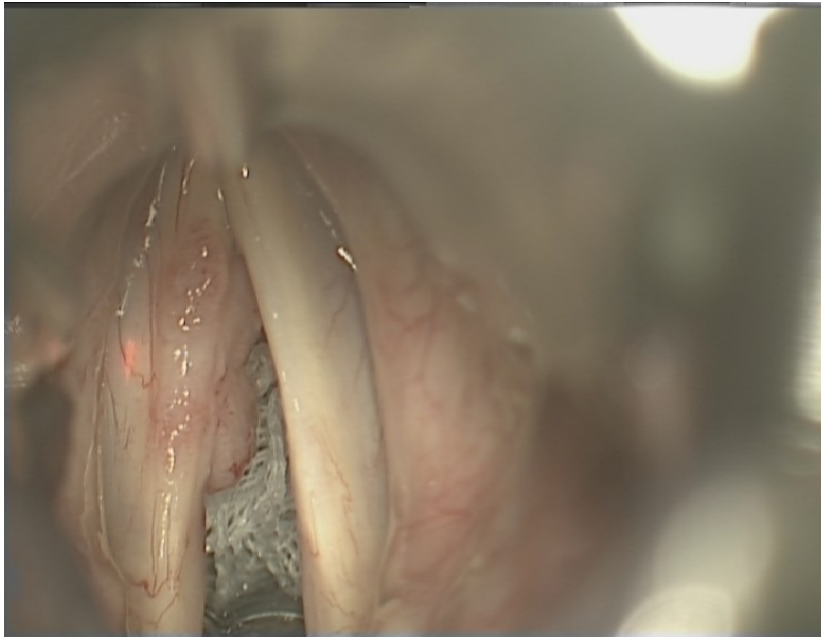


Abb. 13: Operationssitus vor Resektionsbeginn: Positionieren des Laser-Pilotstrahls (Neon-Helium, rot) mit >1 mm Sicherheitsabstand zum Tumor (Op-Mikroskop-Kamera). Tubus mit Gaze abgedeckt.

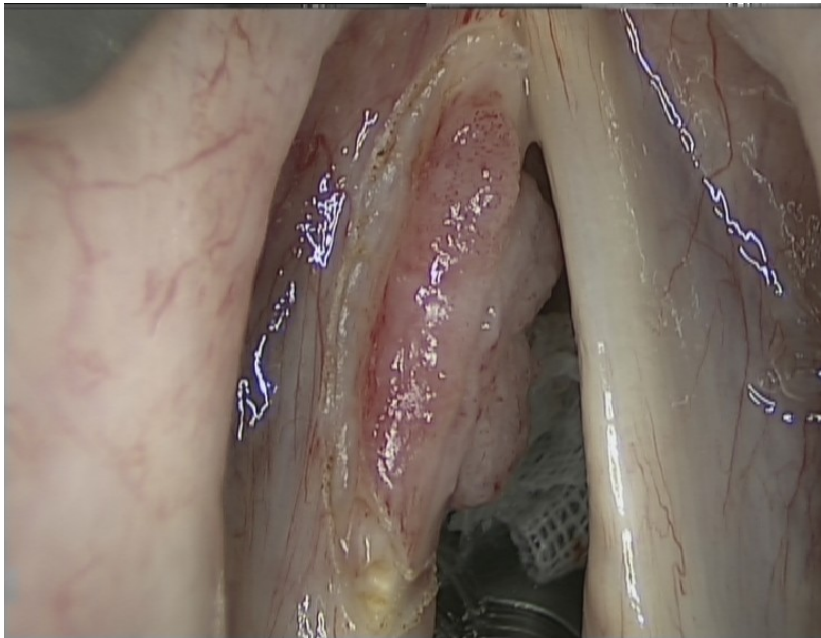


Abb. 14: Operationssitus nach Umschneidung des Tumors mit dem CO₂-Laser (kontinuierlicher SuperPulse-Scanner-Modus, 6,5 Watt). Gut zu erkennen ist die Schrumpfung des ursprünglichen Resektionsabstandes von >1mm nach Durchtrennen der obersten Epithelschicht mit dem Laser durch den thermischen Effekt! (Op-Mikroskop-Kamera)

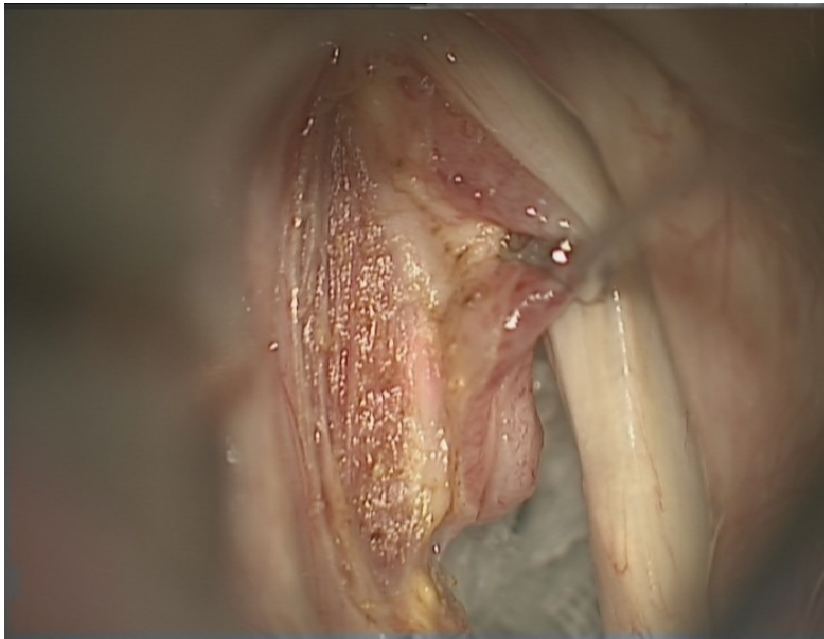


Abb. 15: Abschälen des Tumors von der glottischen Muskulatur und vom Ligamentum vocale (Op-Mikroskop-Kamera)

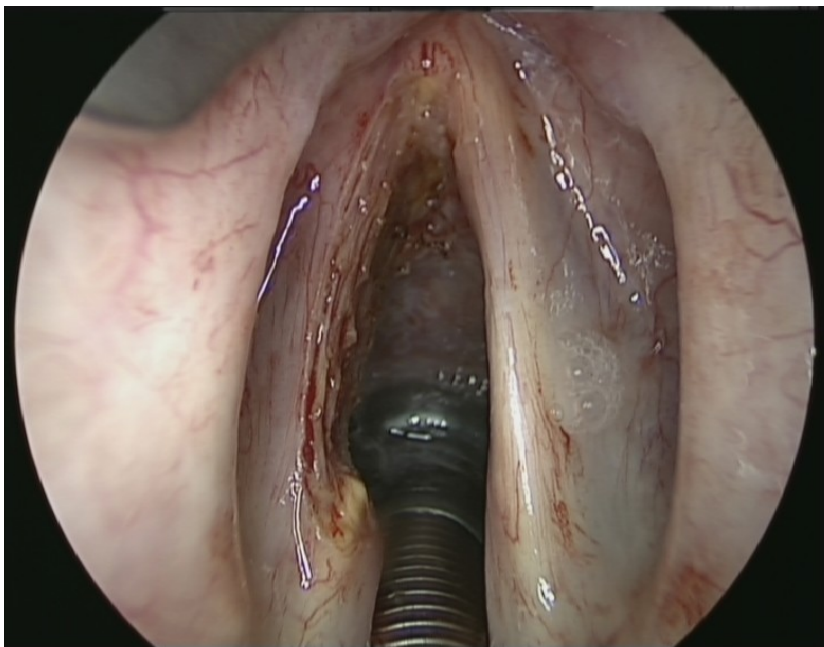


Abb. 16: Op-Situs nach laserchirurgischer Resektion (0°-Optik)

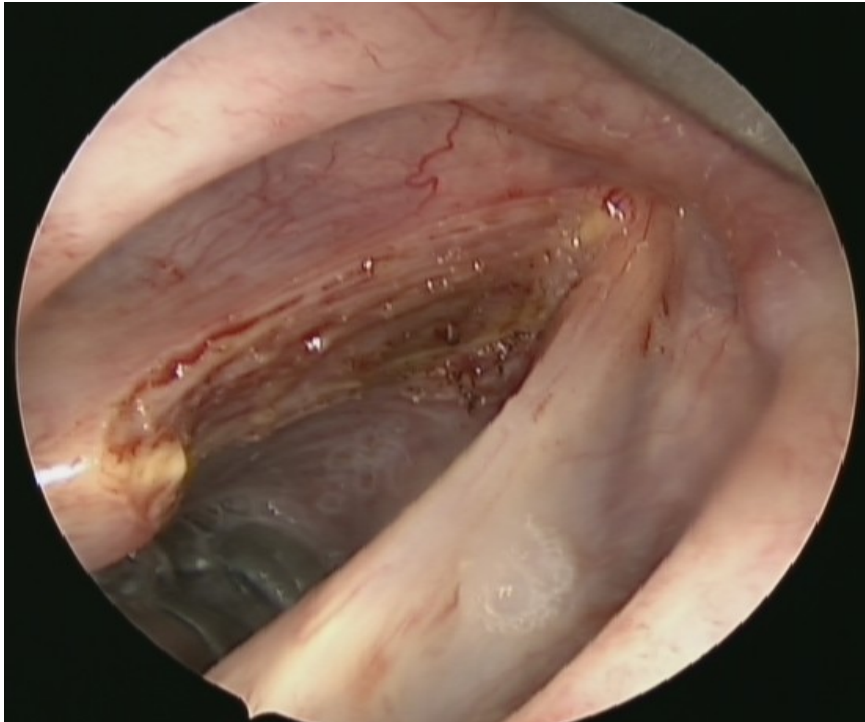


Abb. 17: Op-Situs nach laserchirurgischer Resektion (30°-Optik)

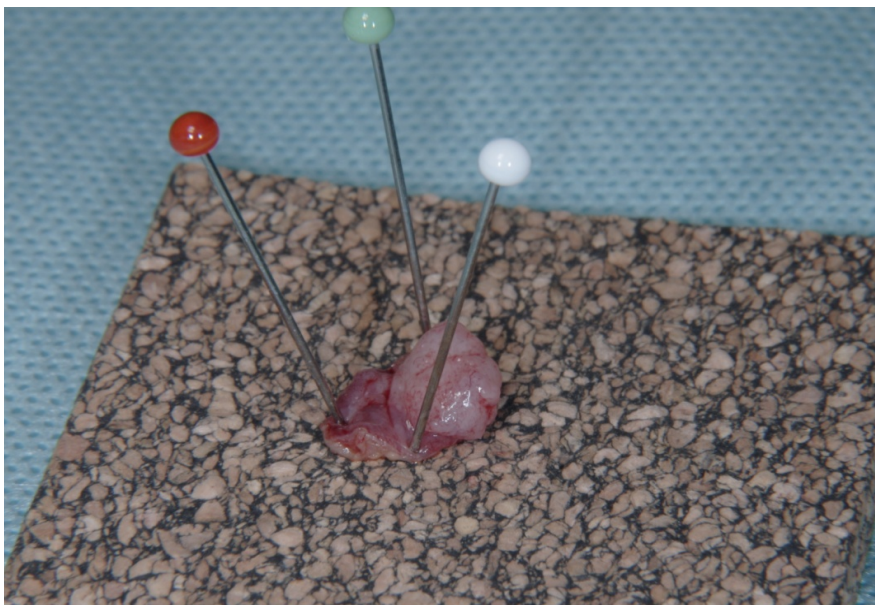


Abb. 18: Aufspannen des Tumorpräparates auf Korkplatte und Markierung mit Nadeln für die histologische Aufarbeitung

Histologischer Befund: mäßig differenziertes, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der linken Stimmlippe G2. Die Tumorzellen erreichen den lateralen Resektionsrand. Der hintere Resektionsrand mit Anteilen eines plattenepithelialen Carcinomas in situ. Tumorfreier vorderer Resektionsrand.

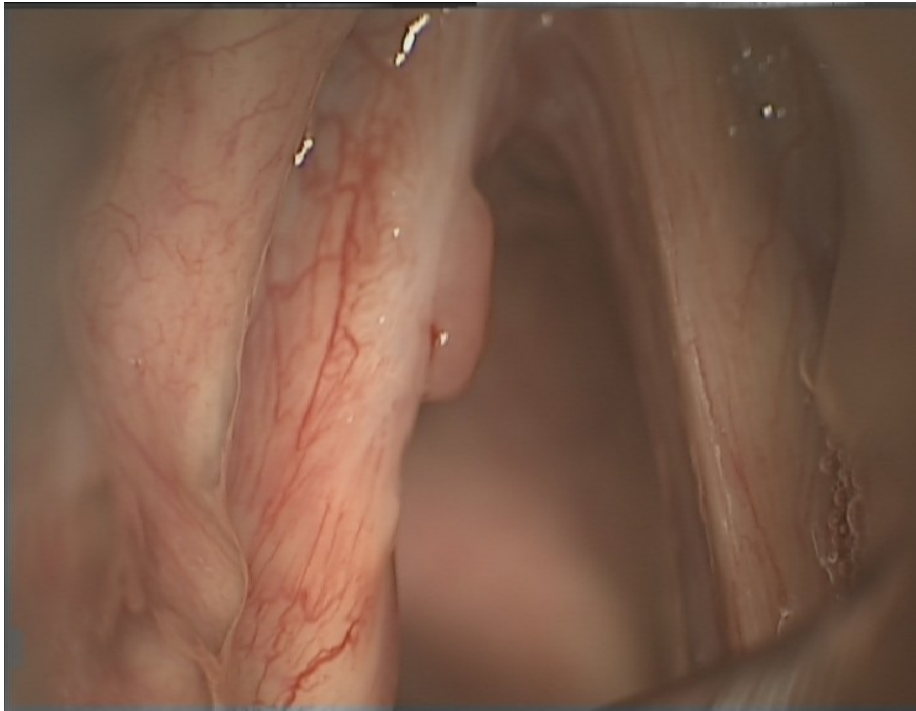


Abb. 19: Mikrolaryngoskopiebefund 2 Monate später vor Resektion.

Histologischer Befund: Entzündlicher Tumor ohne Anhalt für Malignität

2.4 Histologische Aufarbeitung

2.4.1 Bearbeitung des Hauptresektats

Zur Herstellung von Schnittpräparaten wurden die entnommenen Resektate in Paraffin eingebettet, um dem Gewebe die für den Schnittvorgang notwendige Festigkeit zu geben, ohne dass die Struktur wesentlich verändert wird. Zur Einbettung wurde das Gewebe nach der Fixation in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Xylol oder Toluol von Alkohol befreit, mit durch Erwärmung verflüssigtem Paraffin durchtränkt und anschließend in einer Gießform in einen Paraffinwachsblock eingegossen, der nach Erkaltung aushärtet. Mittels eines Mikrotoms wurden anschließend Schnitte (Dicke: 2-6 μm) hergestellt, die im warmen Wasserbad auf Objektträger aufgezogen wurden. Für die lichtmikroskopische Beurteilung der Gewebeschnitte mussten diese zuerst in Xylol oder anderen organischen Lösungsmit-

teln entparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert und anschließend mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt werden. Die gefärbten Schnittpräparate wurden anschließend wieder entwässert, in ein durchsichtiges Medium eingebettet und eingedeckt.

Die Bearbeitung und Begutachtung der Operationspräparate benötigen ein bis zwei Arbeitstage.

2.4.2 Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Intraoperativ entnommene Gewebestücke für die Schnellschnittuntersuchung wurden tiefgefroren und es wurde im Kryostat (Kühlkammer mit einer Temperatur von ca. -18°C und einem Mikrotom) anschließend ein Gefrierschnitt hergestellt (Schnittdicke: $5\text{--}7\mu\text{m}$), schnell gefärbt und mikroskopisch begutachtet. Die Qualität der hergestellten Gefrierschnittpräparate ist je nach Gewebetyp etwas schlechter als bei Schnittpräparaten von fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe.

Der Zeitbedarf für die Herstellung der histologischen Präparate und die anschließende mikroskopische Beurteilung beträgt ungefähr 20 Minuten (Böcker et al., 2008).

2.5 Nachsorgeuntersuchung

Nachkontrollen wurden im ersten postoperativen Jahr alle drei Monate, im zweiten postoperativen Jahr halbjährlich und ab dem dritten postoperativen Jahr jährlich durchgeführt. In Augsburg wurden die Nachuntersuchungen auf einen 6-Wochen-Rhythmus im ersten Jahr terminiert, danach im 3-Monats-Abstand. Eine Nachsorgeuntersuchung beinhaltete in der Regel die aktuelle Anamneseerhebung, die Inspektion der Mundhöhle, des Naso-, Oro- und Hypopharynx und des Larynx sowie die Palpation und Sonographie der Halsweichteile. In festgelegten regelmäßigen Abständen erfolgte eine zusätzliche bildgebende Diagnostik durch eine Computertomographie des Halses und des Thorax, durch einen Ösophagus-Breischluck und eine Abdomen-Sonographie. Eine Kontrollpanendoskopie zur direkten Inspektion der tiefen Rachenabschnitte und des Kehlkopfes mit der Möglichkeit von Probebiopsien wurde auch bei unauffälligem Befund im ersten, zweiten und fünften posto-

perativen Jahr durchgeführt, bei Rezidivverdacht oder suspekt erscheinendem Inspektionsbefund auch außerhalb des Nachsorgeschemas. Speziell bei den laserchirurgischen Kehlkopfteilresektionen mit histologisch knappen Resektionsrändern wurde das erste Nachsorgeintervall auf 4-6 Wochen verkürzt und eine Kontrollmikrolaryngoskopie bei auffälligem Befund großzügig indiziert.

2.6 Beurteilung der Behandlung

2.6.1 Nachresektion

Die Indikation zur Nachresektion richtete sich nach der histopathologischen Aufarbeitung der Tumorpräparate.

1. Wenn bei der intraoperativen Randschnittkontrolle (Rand+) als Schnellschnitt ein Tumor nachgewiesen wurde, wurde in der Regel in der gleichen Operationssitzung in der entsprechenden anatomischen Region eine Nachresektion durchgeführt. Dieses Resektat wurde erneut schnellschnitthistologisch auf Tumorfreiheit untersucht (primäre Nachresektion).
2. Zeigte sich bei den Rand(-)-Patienten in der endgültigen histologischen Examination (Paraffinschnitt) der Tumor randbildend, so war davon auszugehen, dass der Tumor bei der Primäroperation in diesem Bereich nicht komplett entfernt worden war (R1-Resektion, „non in sano“). Anhand der Resektionsskizze des Tumorsektates wurde in einer weiteren Operationssitzung das vermutete (Rest-) Tumoreal laserchirurgisch nachreseziert (sekundäre Nachresektion).
3. Ergab sich bei den Rand(-)-Patienten in der endgültigen histologischen Examination (Paraffinschnitt), dass der Tumor nur knapp im Gesunden entfernt wurde (<1mm), wurde zur Sicherheit ebenfalls eine sekundäre Nachresektion durchgeführt.

Aufgrund der Erfahrung, dass sich in vielen Nachresektaten keine Tumorresiduen mehr zeigten, wurde allerdings in späteren Fällen bei 6 Patienten auch bei knappen Resektionsrändern auf eine Nachresektion verzichtet und stattdessen eine Wait-and-See-Strategie verfolgt. Diese Patienten wurden in den ersten sechs postoperativen Monaten alle 6 Wochen routinemäßig 90°-endoskopisch untersucht und bei auffälligem Befund probebiopsiert. Alle diese Patienten waren auch nach fünf Jahren Beobachtungszeit rezidivfrei.

Im Augsburger Kollektiv wurde aufgrund dieser Lübecker Erfahrungen komplett auf intraoperative Randschnitte verzichtet. Bei 7 Patienten wurde auch bei im Paraffinschnitt knappen (2 Fälle) bzw. tumorrandbildenden (5 Fälle) Resektionsrändern auf eine Nachresektion verzichtet und stattdessen eine Wait-and-See-Strategie verfolgt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Tumore der vorderen Kommissur eine höhere Rezidivrate aufweisen als Tumore in anderen Bereichen des Stimmbandes (Bradley et al., 2006). Die Notwendigkeit von Nachresektionen bzw. die Rezidivrate in Bezug auf die verschiedenen Tumorguppen wurde daher ebenfalls ausgewertet.

2.6.2 Rezidivrate

Nach operativer Entfernung eines Tumors können Rezidive vorkommen. Sie entwickeln sich meistens aus nicht eliminierten Tumorzellen. Je nach Zeitpunkt des Auftretens sollte zwischen Früh- und Spätrezidiven unterschieden werden (Cottier et al., 1980).

Es gibt keine einheitliche Definition für Frührezidive (Yusuke et al., 2015). Viele Autoren bezeichnen als Frührezidive diejenigen Tumore, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem kurativem Eingriff in der gleichen Region und gleicher Histologie auftreten (Brookman-May et al., 2013; Sung Gwe Ahn et al., 2013).

Die Tumore, die frühestens fünf Jahre nach klinischer Remission mit identischer Histologie und Lokalisation auftreten, werden als Spätrezidive bezeichnet (Pschyrembel online 2017). Rezidive müssen aber von Zweitkarzinomen abgegrenzt werden. Letztere haben nämlich entweder einen anderen histologischen Typus oder die Lage des Tumors ist eine andere als der Primärtumor (Gonzales-Garcia et al., 2009; Warren et al., 1932). In unserer Arbeit haben wir die Patienten mit Zweitkarzinomen von den Patienten mit Früh- oder Spätrezidiven abgegrenzt und somit nicht berücksichtigt.

Anhand der Patientenakten wurde das Auftreten von Rezidiven bei den Operationen mit und ohne Randschnittentnahme ermittelt. Dabei wurde nur berücksichtigt, ob die Patienten am Ende der Beobachtungszeit rezidivfrei waren oder nicht.

Bei den Rezidivpatienten wurde die Länge der rezidivfreien Zeit nicht berücksichtigt. Die Rezidivität wurde je nach Resektionsrand verglichen:

1. Wurde der Tumor in sano reseziert?

2. Lag noch ein knapper Rand vor?
3. Wurde der Tumor nicht in sano reseziert?

Weiterhin wurde auch speziell ermittelt, in wieviel Prozent der Fälle ein Rezidiv aufgetreten ist, wenn die Lokalisation des Tumors im Bereich der vorderen Kommissur war oder daran angrenzten hat.

2.6.3 Beobachtungszeit

Bei jedem Patienten wurde die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose „Larynxkarzinom“ berechnet. Der Überlebenszeitraum wurde in einem 60-monatigen Beobachtungsintervall dargestellt.

Die Voraussetzung für eine statistische Auswertung war, dass bei allen Patienten in der Studie nach Ende der Beobachtungszeit bekannt war, ob sie noch leben oder in der Zwischenzeit verstorben waren.

2.6.4 Stimmqualität

Es gibt zwei Klassifikationssysteme für die Stimmqualität, die sich international durchgesetzt haben: zum einen die GRBAS-Skala nach Hirano (Hirano, 1981) und zum anderen die RBH-Klassifikation nach Wendler (Wendler et al., 1986). Beide definieren Heiserkeit als auditives Leitsymptom einer Stimmstörung (Schneider und Bieg Zahn, 2007). Da im deutschsprachigen Raum zumeist die RBH-Klassifikation nach Wendler verwendet wird, wird diese hier ausführlicher erläutert. „R“ steht für Rauigkeit, „B“ für Behauchtheit und „H“ für Heiserkeit. Einen normalen Stimmklang bewertet man mit R0, B0 und H0. Stimmliche Auffälligkeiten werden mit Grad 1 bis Grad 3 bewertet, geringgradige Ausprägungen eines Merkmals mit „1“, mittelgradige Auffälligkeiten mit „2“ und hochgradige Auffälligkeiten mit „3“. Im Falle eines Stimmklanges mit einem Heiserkeitsanteil von H1, H2 bzw. H3 muss im nächsten Schritt eingeschätzt werden, ob die Heiserkeit entweder durch raue oder behauchte Anteile bzw. durch die Kombination beider bedingt wird. Während die Rauigkeit meist leichter nachvollziehbar ist, gestaltet sich die Wahrnehmung und Bewertung der Behauchtheit schwieriger. Es wird empfohlen, bei der Stimmbeurteilung zunächst auf die Vokale als Klangträger und die Länge der Phrasen zu achten. Irregularitäten bzw. turbulente Luftanteile sind insbesondere bei langen

Vokalen zu hören. Inadäquate strukturelle Textenteilung von Phrasen mit häufigem Atemholen sind dagegen Hinweise für einen Kontrollverlust über den Ausatemstrom bei insuffizientem Glottisschluss und damit für behauchte Stimmklanganteile. Eine Besonderheit ist die Beurteilung einer aphonen Stimme. Beim Fehlen jeglicher harmonischer Frequenzanteile im Stimmklang kann Rauigkeit nicht bewertet werden. Meist flüstern die Patienten oder sprechen mit unkontrolliert ausströmender Atemluft. In diesem Fall liegt eine hochgradige Heiserkeit (H3) aufgrund hochgradiger Behauchtheit (B3) vor. Die Rauigkeit darf aber nicht mit „0“ bewertet werden, da dies einem normalen Stimmklang mit harmonischen Teiltönen gleich käme.

Die Rauigkeit und Behauchtheit sind dem Heiserkeitsgrad untergeordnet. Daher wurde in dieser Studie als wichtigstes Kriterium für die Stimmqualität der Heiserkeitsgrad berücksichtigt, indem der Mittelwert für jede Gruppe berechnet wurde. Im Augsburger Kollektiv wurde die Stimmqualität mangels Untersuchungsinfrastruktur nicht untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenalter

Bei den Patienten mit glottischem T1a-Larynxkarzinom (Gruppe Ia) lag das Durchschnittsalter bei 63,8 Jahren. Der jüngste Patient war 30 Jahre und der älteste 86 Jahre alt.

Der Medianwert bei den Patienten mit glottischen T1b- und T2-Larynxkarzinomen (Gruppe Ib und Gruppe Ic) lag bei 65 respektive 64 Jahren.

Der jüngste Patient in Gruppe Ib war 44 Jahre und der älteste 84 Jahre alt. Die jüngsten bzw. ältesten Patienten in Gruppe Ic waren 44 Jahre bzw. 87 Jahre alt. Der Altersmedianwert aller Patienten mit einem supraglottischen Larynxkarzinom (Gruppe II) lag bei 62 Jahren mit einer Range von 40 bis 76 Jahren.

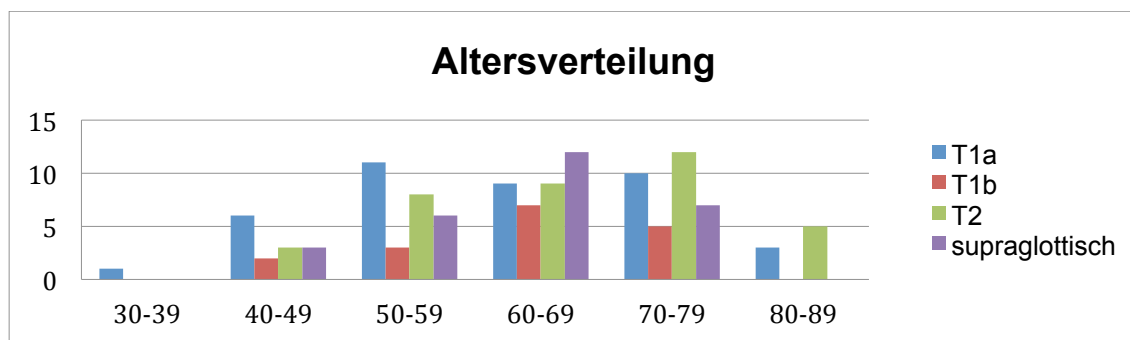


Abb. 20 : Darstellung der Altersverteilung in Bezug auf die Tumorstadien

3.2 Nachresektionsrate und Rezidivrate in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Gruppe Ia: Bei 44 Patienten (89,8%) mit Tumorstadium T1a wurde eine Chordektomie bzw. einmal eine Dekortikation durchgeführt. Bei 25% der Patienten mit Chordektomie wurde eine Nachresektion durchgeführt (n=11). 13,6% der Chordektomie-Patienten (n=6) und 25% der nachresezierten Patienten (n=2) haben Rezidive entwickelt.

10,2% der Patienten (n=5) mit Tumorstadium T1a wurden durch eine frontolaterale Kehlkopfteilresektion operiert. Darunter wurden zwei Patienten nachreseziert, es entwickelte aber keiner ein Tumorrezidiv.

Gruppe Ib: Bei 47 % der Patienten (n=8) in dieser Gruppe wurde eine Chordektomie und bei 53% der Patienten (n=9) eine endolaryngeale frontolaterale Kehlkopfteilresektion durchgeführt. 35% aller Patienten (n=6) dieser Gruppe erhielten eine Nachresektion. Kein T1b-Patient hat ein Rezidiv entwickelt.

Gruppe Ic: Bei 7 Patienten (=17,5%) mit Tumorstadium T2 wurde eine Chordektomie und bei 33 Patienten (=82,5%) wurde eine endolaryngeale frontolaterale Kehlkopfteilresektion durchgeführt. Bei 37,5% aller Patienten (n=15) wurde eine Nachresektion durchgeführt. 7 Patienten der Gruppe-Ic-Patienten (17,5%) entwickelten ein Rezidiv, 5 Patienten (12,5%) bekamen trotz Nachresektion ein Rezidiv.

Gruppe II: Alle Patienten mit einem supraglottischen Larynxkarzinom (Tumorstadium T1 und T2) wurden durch eine laserchirurgische supraglottische Teilresektion operiert. In 21% der Fälle (n=6) wurde eine Nachresektion durchgeführt. 5 Patienten der Gruppe II (18%) entwickelten insgesamt ein Rezidiv (2 Patienten mit Rand+ und 3 Patienten mit Rand-) und ein Patient (4%) bekam ein Rezidiv, obwohl er nachreseziert wurde.

3.3 Nachresektionen

Die Nachresektionsrate bei allen 134 Patienten lag bei 30% (n=40). Darunter waren 24 Patienten (=18%), die mit Randschnittkontrolle (Rand+) operiert wurden und 16 Patienten (=12%), die ohne Randschnittkontrolle (Rand-) operiert worden sind.

Gruppe I: Bei 34 der insgesamt 106 Patienten (=32%) mit glottischen Larynxkarzinomen wurden Nachresektionen durchgeführt. Darunter waren 20 Patienten (18,8%), die mit Randschnittkontrolle (Rand+) und 14 Patienten (13,2%), die ohne Randschnittkontrolle (Rand-) operiert worden sind.

Gruppe Ia: Die Nachresektionsquote insgesamt betrug 26,5% (n=13). Bei den Patienten, die mit Randschnittkontrolle (Rand+) operiert wurden (n=22), lag die Rate der primären (n=2) und sekundären Nachresektionen (n=2) insgesamt bei 18,2% und bei den Patienten ohne Randschnittkontrolle (Rand-) betrug die sekundäre

Nachresektionsrate 33,3% (n=9). Hier konnte bei allen Nachresektionen kein Restkarzinom mehr nachgewiesen werden.

Gruppe Ib: Hier lag die Nachresektionsquote insgesamt bei 35,3% (n=6). Die primäre bzw. sekundäre Nachresektionsrate bei T1b-Tumoren mit Randschnittkontrolle (Rand+) lag bei 25% (n=3) bzw. 8% (n=1) und insgesamt bei 33%, gegenüber 40% (n=2) sekundärer Nachresektionen bei Patienten ohne Randschnittkontrolle (Rand-). Hier konnten nur bei einem Patienten (Rand+) in der Nachresektion Karzinomzellen nachgewiesen werden. Er wurde dann erneut nachreseziert und hat im Verlauf kein Rezidiv entwickelt.

Gruppe Ic: Die Nachresektionsquote bei allen T2-Larynxkarzinomen lag bei 37,5% (n=15). Die primäre und sekundäre Nachresektionsrate bei Operationen mit Randschnittkontrolle (Rand+) lag bei 42,8% (n=12) und die sekundäre Nachresektionsrate bei Operationen ohne Randschnittkontrolle (Rand-) betrug 25% (n=3).

Auch hier wurde bei der Nachresektion nur bei einem (Rand+)-Patienten ein Resttumor nachgewiesen werden.

Gruppe II: Die Nachresektionsrate bei allen supraglottischen Larynxkarzinomen (Stadium T1 und T2) lag insgesamt bei 21,4% (n=6). Die Nachresektionsrate lag bei 20% (n=4), wenn eine Randschnittkontrolle (Rand+) durchgeführt wurde, und bei 25% (n=2), wenn keine Randschnittkontrolle durchgeführt wurde (Rand-).

Nur bei zwei Patienten (einmal mit und einmal ohne Randschnittkontrolle wurde im Nachresektat noch ein Karzinom nachgewiesen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass in den Nachresektaten nur selten noch Karzinomzellen nachgewiesen wurden (10%)

3.4 Rezidivrate

Von den insgesamt 134 Patienten entwickelten 22 Patienten (16,4%) im Zeitraum von 96 Monaten ein Rezidiv. Darunter waren 17 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom und fünf Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom.

18 Patienten (13,4%) entwickelten ein Rezidiv innerhalb des 60-Monatszeitraums, bei vier Patienten trat ein Spätrezidiv/ Zweitkarzinom erst im späteren Verlauf auf.

In *Gruppe I* der glottischen Tumore (n=106) wurden 62 Patienten (58,5%) mit intraoperativer Randschnittkontrolle und 44 Patienten (41,5%) ohne Randschnittkontrolle operiert. 8 Patienten (12,9%) in der Rand(+)-Gruppe entwickelten ein Rezidiv

gegenüber 5 Patienten (11,4%) in der Rand(-)-Gruppe innerhalb des 60-Monatszeitraums.

Gruppe Ia: Nach laserchirurgischer Rand(+)-Resektion entwickelten 4 Patienten mit T1a-Tumoren (18,8%) ein Tumorrezidiv, während nach laserchirurgischer Rand(-)-Resektion nur 2 Patienten (7,4%) ein Tumorrezidiv innerhalb des 60-Monatszeitraums zeigten.

Unter den Rand(+)-Resektion-Patienten entwickelte ein Patient [Pat. 1(Ia+)] nach drei Monaten ein Frührezidiv im Bereich der linken Stimmlippe. Das Tumorrezidiv konnte durch eine laserchirurgische Re-Chordektomie behandelt werden.

Ein weiterer Patient [Pat. 2(Ia+)] zeigte nach 17 Monaten ein Rezidiv im rechten Aryknorpel mit Durchbruch in die Subglottis. Dieses wurde durch eine laserchirurgische Hemilaryngektomie behandelt.

Bei einem Patienten [Pat. 3(Ia+)] wurde nach 22 Monaten ein Rezidiv im Bereich der linken Stimmlippe entdeckt und durch eine erneute laserchirurgische Chordektomie behandelt.

Ein weiterer Patient [Pat. 4(Ia+)] entwickelte nach 23 Monaten ein Rezidiv im Bereich der Halsweichteile entwickelt. Dieses wurde durch eine Laryngektomie therapiert.

Ein Patient [Pat. 5(Ia+)] bekam ein Spätrezidiv nach 92 Monaten. Dabei waren die komplette Stimmlippe und ein Teil der Trachealwand involviert. Bei ihm wurde eine erneute laserchirurgische Kehlkopfteilresektion durchgeführt (außerhalb des Bewertungszeitraumes, daher nicht in die Statistik eingehend).

Ein weiterer Patient [Pat. 6(Ia+)] zeigte nach 96 Monaten ein Spätrezidiv im Bereich des linken Taschenbandes und der Epiglottis mit Infiltration des Supraglottis. Bei ihm wurde eine Laryngektomie durchgeführt (außerhalb des Bewertungszeitraumes, daher nicht in die Statistik eingehend).

Bei den Rand(-)-Patienten wurde bei einem Patienten [Pat. 1(Ia-)] ein Rezidiv 12 Monate nach der ersten Operation im Bereich des vorderen Drittel der linken Stimmlippe festgestellt, woraufhin eine erneute laserchirurgische Kehlkopfteilresektion durchgeführt wurde.

Ein weiterer Patient [Pat. 2(Ia-)] zeigte nach 60 Monaten ein Rezidiv im dorsalen Drittel der linken Stimmlippe. Dieses wurde ebenso durch eine erneute laserchi-

rurgische Kehlkopfteilresektion beseitigt. Hier wurde postoperativ eine Strahlentherapie eingeleitet.

Ein Patient [Pat. 3(la-)] entwickelte nach 84 Monaten ein kleines Spätrezidiv an der primären Tumorstelle im Bereich des mittleren rechten Stimmbandes, welches problemlos laserchirurgisch reseziert werden konnte (außerhalb des Bewertungszeitraumes, daher nicht in die Statistik eingehend).

Keiner von den obengenannten Patienten wurde nach der Primäroperation durch Radiotherapie nachbehandelt. Vier Patienten wurden nach der Rezidivoperation bestrahlt.

Gruppe Ib: Patienten mit T1b-Tumoren entwickelten weder nach Rand(-)-Resektion noch nach Rand(+)-Resektion ein Rezidiv.

Gruppe Ic: Die Rezidivrate bei glottischen T2-Larynxkarzinomen betrug insgesamt 17,5% (n=7) innerhalb von 60 Monaten. Nach laserchirurgischer Rand(+)-Resektion zeigten 14,3% der Patienten (n=4) ein Rezidiv. Nach laserchirurgischer Rand(-)-Resektion entwickelten 25% der Patienten (n=3) ein Rezidiv.

Nach laserchirurgischer Rand(+)-Resektion entwickelte ein Patient [Pat. 1(Ic+)] nach drei Monaten ein Frührezidiv im Bereich der Stimmlippen beidseits mit Durchbruch des Schildknorpels sowie Infiltration der infrahyoidalen Muskulatur. Dieses wurde mit einer erweiterten Laryngektomie therapiert.

Ein Patient [Pat. 2(Ic+)] zeigte nach 9 Monaten ein Frührezidiv der Stimmlippe mit supraglottischer Ausbreitung. Dieses wurde ebenfalls durch eine Laryngektomie behandelt.

Bei einem weiteren Patienten [Pat. 1(Ic+)] musste ein Rezidiv 12 Monate nach der ersten Operation im Bereich des rechten Stimmbandes festgestellt werden, woraufhin eine erneute laserchirurgische Chordektomie durchgeführt wurde.

Ein weiterer Patient [Pat. 3(Ic+)] bekam ein Rezidiv nach 13 Monaten. Dabei waren der Ring- und Schildknorpel infiltriert. Hier musste eine modifizierte Larynxteilresektion von außen durchgeführt werden.

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die ohne Randschnittkontrolle operiert worden sind, zeigte ein Patient [Pat. 1(Ic-)] nach 12 Monaten ein Rezidiv im Bereich der linken Kommissur. Dieser Patient bekam nach der Chordektomie (erste Ope-

ration) eine Radiotherapie. Nach der Rezidivoperation wurde er nicht mehr bestrahlt.

Bei Pat. 2(Ic-) wurde 24 Monate postoperativ ein Rezidiv im Bereich der trachealen Vorderwand entdeckt.

Pat. 3(Ic-) entwickelte nach 48 Monaten ein Rezidiv mit Übergang in die Subglottis.

Ein Patient [Pat. 4(Ic-)] entwickelte nach 70 Monaten ein Spätrezidiv im Bereich der lateralen Larynxwand (außerhalb des Bewertungszeitraumes, daher nicht in die Statistik eingehend).

Die letzten Patienten wurden durch eine Laryngektomie behandelt.

Fünf Patienten wurden insgesamt nach der Rezidivoperation bestrahlt.

Gruppe II: In der Gruppe der supraglottischen Larynxkarzinome waren insgesamt fünf Rezidive (18%) zu verzeichnen; zwei Rezidive nach Rand(+)-Resektion (10%) und drei Rezidive nach Rand(-)-Resektion (37.5%).

Beim ersten Rand(+)-Patienten [Pat. 1(II+)] musste ein Rezidiv 24 Monate nach der Primäroperation im Bereich der rechten Epiglottiswurzel festgestellt werden, woraufhin eine supraglottische Kehlkopfteilnachresektion durchgeführt wurde.

Pat. 2(II+) entwickelte 48 Monate postoperativ ein supraglottisches Rezidiv mit Infiltration des *M. sternocleidomastoideus*, der *V. jugularis interna* und der Halsweichteile. Bei diesem Patienten wurde auf eine kurativ-operative Behandlung verzichtet. Die Radiotherapie wurde durch den Patienten abgelehnt.

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die ohne Randschnitt operiert wurden, entwickelte ein Patient [Pat. 1(II-)] nach sechs Monaten ein Rezidiv im Bereich der aryepiglottischen Falte und der lateralen Pharynxwand, was eine erneute supraglottische Kehlkopfteilresektion notwendig machte.

Bei Pat. 2(II-) wurde nach 19 Monaten ein Rezidiv im Bereich der Petiolusregion nachgewiesen. Dieser Patient wurde ebenfalls mit einer supraglottischen Kehlkopfteilnachresektion behandelt.

Pat. 3(II-) entwickelte 29 Monate postoperativ ein Rezidiv im Bereich der aryepiglottischen Falte. Er wurde durch eine Hemilaryngektomie behandelt. Nur beim letzten Patienten wurde nach der supraglottischen Kehlkopfteilresektion (erste Operation) eine Radiotherapie durchgeführt. Zwei Patienten wurden nach der Rezidivoperation bestrahlt.

Vordere Kommissur: Insgesamt zeigten 52 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom (55%) auch einen Befall der vorderen Kommissur. Dabei wurde bei 19 Patienten (36%) eine Nachresektion durchgeführt. Insgesamt 23% der Patienten mit Tumorbefall der vorderen Kommissur entwickelten ein Tumorrezidiv (n=12). Die Rezidivrate betrug bei den Patienten ohne Tumorbefall der vorderen Kommissur (n=42) 9.5%.

Bei den glottischen Larynxkarzinomen, bei denen die vordere Kommissur betroffen war, zeigte sich eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu den nicht kommissural gelegenen Tumoren.

Rezidivrate bei intraoperativer Randschnittkontrolle

Von insgesamt 82 Patienten, die mit intraoperativer Randschnittkontrolle operiert wurden, entwickelten 10 Patienten (12,1%) ein Rezidiv innerhalb des 60-monatigen Beobachtungszeitraums. Bei 58 Patienten wurde der Tumor primär in sano (R0) reseziert, trotzdem entwickelten 9 Patienten (15,5%) davon ein Rezidiv. Bei zwei Patienten wurde der Tumor nur knapp reseziert, aber keiner der beiden Patienten bekam ein Tumorrezidiv.

Bei weiteren 22 Patienten wurde aufgrund der bis an die Ränder reichenden Tumorzellen (non in sano) eine Nachresektion in der gleichen Sitzung vorgenommen. Ein Patient entwickelte trotzdem ein Rezidiv (4.5%).

Betrachtet man nur die glottischen Tumore der Gruppe I, so ergaben sich bei 62 Patienten mit Randschnittkontrolle in 8 Fällen (12,9%) Rezidive.

Rezidivrate bei Verzicht auf intraoperativer Randschnittkontrolle

Von insgesamt 52 Patienten, die ohne intraoperative Randschnittentnahme operiert wurden, entwickelten 8 Patienten (15,4%) ein Tumorrezidiv innerhalb des 60-monatigen Beobachtungszeitraums.

Betrachtet man nur die glottischen Tumore der Gruppe I, so ergaben sich bei 44 Patienten ohne Randschnittkontrolle in 5 Fällen (11,4%) Rezidive.

Von 24 Patienten, bei denen der Tumor in sano (Paraffinschnitt) reseziert wurde, haben trotzdem fünf Patienten Rezidive entwickelt (20,8%).

17 Patienten hatten histologisch nur knapp tumorfreie Ränder und vier davon wurden nachreseziert. Von diesen bekam ein Patient mit einem supraglottischen La-

rynxbkarzinom ein Rezidiv (5,8%).

Bei 11 Patienten waren die Ränder nicht tumorfrei und wurden nachreseziert. Von diesen 11 Patienten bekam ein Patient mit einem T1a-Larynxbkarzinom und ein Patient mit einem T2-Larynxbkarzinom ein Rezidiv.

13 Patienten davon wurden nicht sekundär nachreseziert, obwohl im Paraffinschnitt (endgültige Histologie) knappe Resektionsränder, bei 5 Patienten sogar randbildende Tumore zu verzeichnen waren, weil wir die Erfahrung gemacht haben, dass sich in vielen Nachresektaten keine Tumorresiduen mehr zeigten (siehe oben). Es wurde stattdessen regelmäßig und engmaschig endoskopisch nachkontrolliert. (7 Patienten der Gruppe Ia, 4 Patienten aus der Gruppe Ic sowie 2 Patienten der Gruppe II).

Alle diese Patienten blieben auch nach fünf Jahren Beobachtungszeit rezidivfrei!

3.5 Überlebensrate

Gruppe Ia: Von den 49 glottischen Larynxbkarzinompatienten mit Tumorstatus T1a sind vier Patienten (10%) innerhalb von 60 Monaten verstorben. Aus dieser Gruppe sind drei Patienten nicht an den Tumorfolgen verstorben. Der vierte Patient hat 60 Monate nach der Primäroperation mit Rand-(+)schnitten ein Rezidiv im Bereich des linken Taschenbandes, der Epiglottis und der Halsweichteile bekommen. Die Schilddrüse musste teilreseziert und eine Laryngektomie durchgeführt werden. Dieser Patient verstarb an multiplen Fernmetastasen nach 60 Monaten.

Gruppe Ib: Alle 49 Patienten, die an einem T1b-Tumor erkrankt waren, waren nach 60 Monaten noch am Leben.

Gruppe Ic: 6 von 40 Patienten mit T2-Tumorstadium überlebten weniger als 60 Monate. Drei davon sind an den Tumorfolgen verstorben und drei Patienten aus nicht tumorbedingten Gründen.

Unter den Verstorbenen waren drei Patienten mit Randschnittkontrolle und ein Patient ohne Randschnittkontrolle. Alle Verstorbenen hatten ein Rezidiv entwickelt. In allen Fällen musste eine Laryngektomie durchgeführt werden.

Gruppe II: Von 28 Patienten mit supraglottischem Larynxbkarzinom mit Tumorstadium T1 und T2 sind sechs Patienten innerhalb von 60 Monaten verstorben. Darun-

ter sind vier Patienten wegen der Tumorfolgen und zwei weitere Patienten aus anderen Gründen verstorben.

Die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve erfolgt in den folgenden zwei Abbildungen. In Abbildung 21 sind nur Patienten berücksichtigt, die am Karzinom verstorben sind, während in Abbildung 22 alle Todesursachen mit- einbezogen wurden.

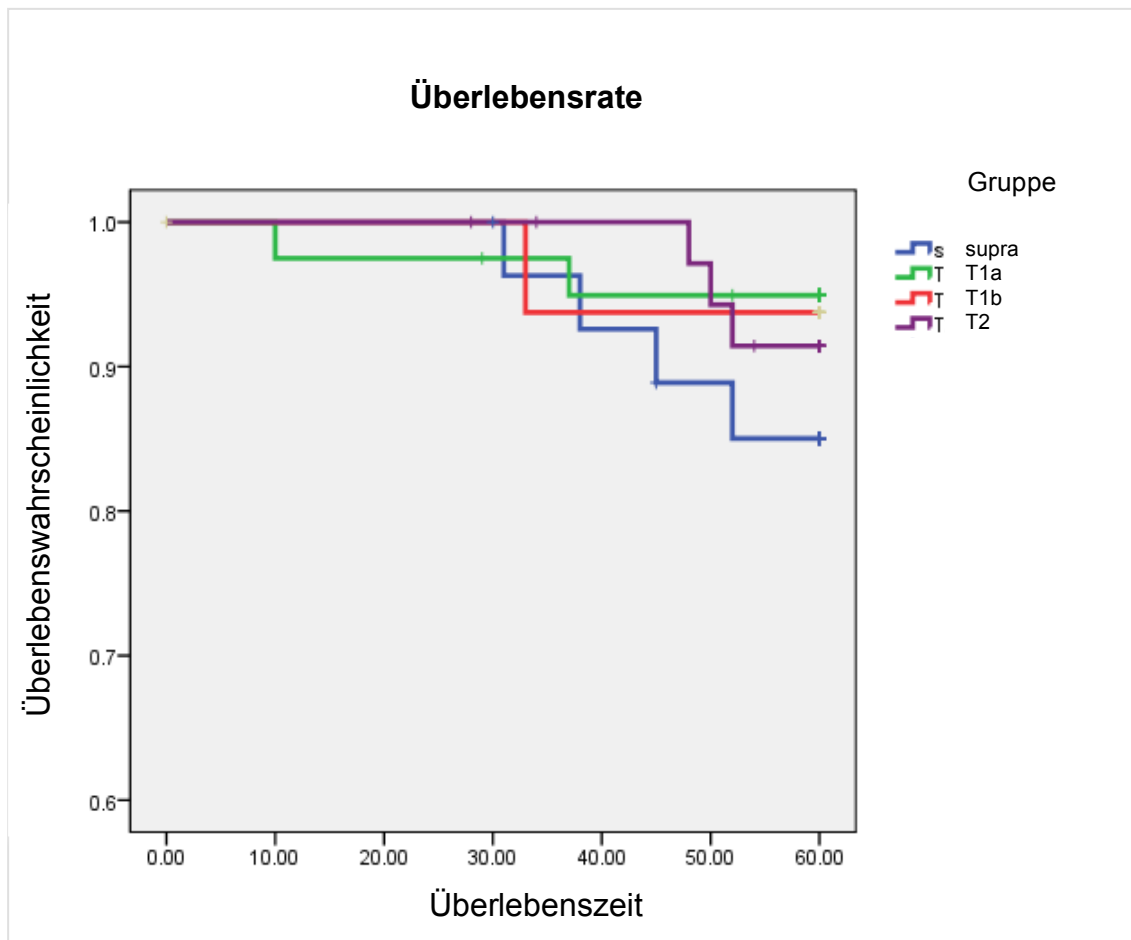


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate (60 Monate) von Patienten mit T1- T2-Larynxkarzinomen nach Laserchirurgie bei tumorbedingter Todesursache

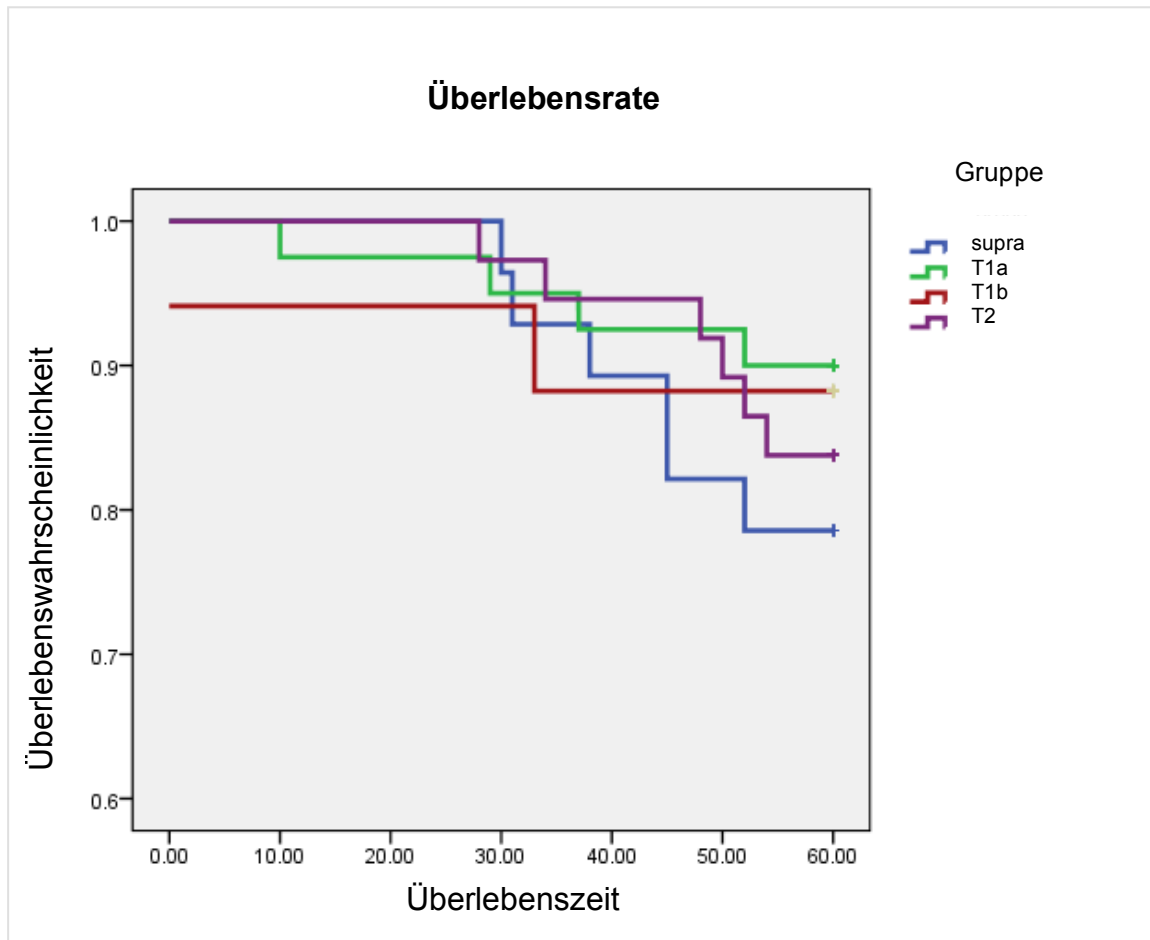


Abb. 22: : Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate (60 Monate) von Patienten mit T1- T2-Larynxkarzinomen nach Laserchirurgie unter Berücksichtigung aller tumorbedingten und nicht tumorbedingten Todesursachen

3.6 Stimmqualität

Die Rauigkeit und Behauchtheit sind dem Heiserkeitsgrad zugeordnet. Daher wurde in dieser Studie als wichtigstes Kriterium für die Stimmqualität der Heiserkeitsgrad berücksichtigt, indem der Mittelwert für jede Gruppe berechnet wurde.

Gruppe Ia: Der Mittelwert der Stimmqualität bei den Patienten mit glottischem T1a-Larynxkarzinom, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, lag bei 1,8. Bei der gleichen Tumorguppe mit Randschnittkontrolle betrug die Stimmqualität durchschnittlich 2,1. Das bedeutet, dass die Patienten, die ohne Randschnitt operiert wurden, eine bessere Stimmqualität als die Vergleichsgruppe hatten.

Gruppe Ib: Bei Patienten mit T1b-Larynxkarzinom, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, lag der Mittelwert der Stimmqualität bei 2,0 und bei denjenigen Patienten, die mit Randschnittkontrolle operiert wurden, bei 2,4. Auch hier zeigte sich bei den Patienten, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, eine bessere Stimmqualität als die Vergleichsgruppe.

Gruppe Ic: Patienten mit glottischen T2-Larynxkarzinomen, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, hatten eine Stimmqualität von 2,4 und diejenigen mit Randschnitt wiesen eine Stimmqualität von durchschnittlich 2,7 auf. Patienten, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, hatten eine bessere Stimmqualität als die Vergleichsgruppe.

Gruppe II: Patienten aus der supraglottischen Tumorgruppe wurden aus der Bewertung herausgenommen, weil die Tumoren nicht an den Stimmbändern lokalisiert sind.

Der Mittelwert der Stimmqualität bei den Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, lag bei 2,5 und bei Patienten ohne adjuvante Radiotherapie bei 2,2. Eine schematische Darstellung dieser Zahlen gibt Abbildung 23 wieder.

Der Mittelwert der Stimmqualität bei den Patienten mit knappen Resektionsrändern, die nicht nachreseziert wurden, lag bei 1,8. Somit hatten diese Patienten eine eindeutig bessere Stimmqualität als diejenigen, die bei knappen Resektionsrändern eine Nachresektion bekamen.

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass sich die Stimmqualität nach laserchirurgischer Resektion mit zunehmender Tumorgröße bzw. daraus resultierendem zunehmenden Ausmaß der Tumorresektion vermindert. Dazu tragen auch Randschnittentnahmen (negativ) bei.

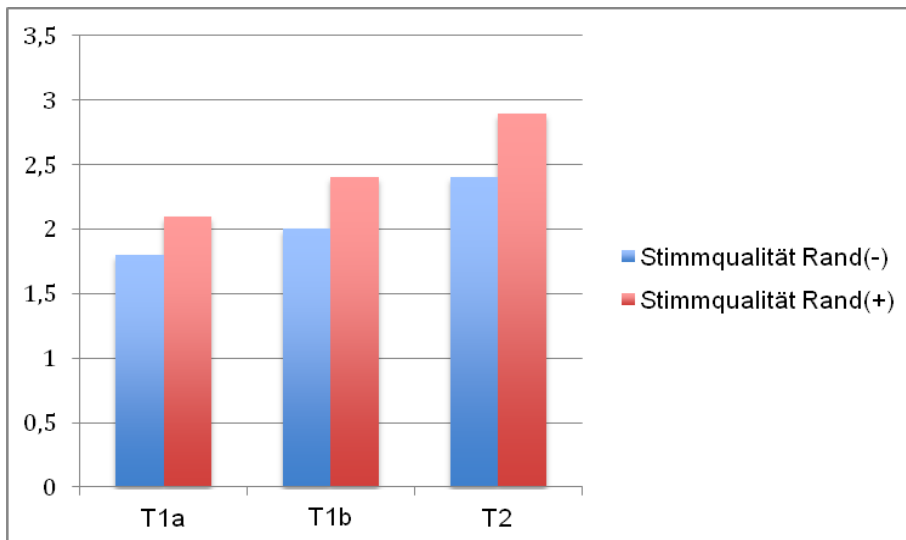


Abb. 23: Stimmqualität bei Rand(+)- und Rand(-)-Patienten in Bezug auf den Mittelwert der Stimmqualität

3.7 Lymphknotenbeteiligung

Die Patienten der Gruppe Ia und Ib entwickelten keine Lymphknotenmetastasen. In der Gruppe Ic hatten 4% der Patienten bereits bei der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen mit N-Status N1 und 4% mit N-Status N2b. In der Gruppe II hatten bei der Erstdiagnose 14% der Patienten Lymphknotenmetastasen mit N-Status N1, 14% bei N-Status N2b und 11% bei N-Status N2c. Bei diesen Patienten wurde eine Neck-Dissection durchgeführt. Abbildung 24 gibt diese Zahlen schematisch wieder.

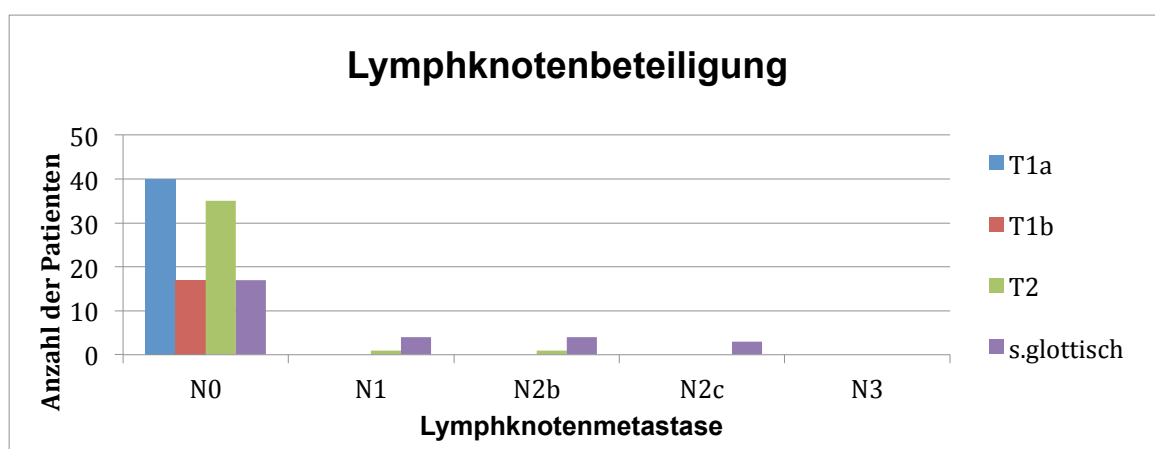


Abb. 24: Darstellung der Lymphknotenbeteiligung in den einzelnen Gruppen

3.8 Adjuvante Radiotherapie

In der Gruppe Ia und Ib wurde kein Patient bestrahlt. In der Gruppe Ic sind 9 Patienten (= 24,3%) nach Primäroperation bestrahlt worden. Ein Patient (=3%) entwickelte nach 12 Monaten ein Rezidiv.

In der Gruppe II wurden insgesamt 61% der Patienten postoperativ bestrahlt. 29% der Patienten wurden wegen einer R1-Resektion nachreseziert und nachbestrahlt. Die restlichen Patienten wurden wegen des Lymphknotenstadium (N1-N3) nachbestrahlt. Darunter haben 4% der Patienten nach 5 Jahren ein Rezidiv bekommen.

4 Diskussion

Es ist eine immerwährende Diskussion, wie die Behandlung von (kleineren) glottischen und supraglottischen T1a-, T1b- und T2-Larynxkarzinomen idealerweise aussehen sollte. Die beste Behandlungsmethode für Larynxkarzinome sollte zur Heilung führen, gleichzeitig aber auch in einem bestmöglichen funktionellen Ergebnis resultieren.

Bei der Beurteilung des Erfolgs einer Therapiemethode sollten wichtige Parameter wie Überleben, Rezidivrate, Komplikationen, Organerhalt und Stimmqualität immer beachtet werden (Ambrosch et al., 1998).

Während in Amerika überwiegend die Radiotherapie als Mittel der ersten Wahl eingesetzt wird (Chatani et al., 2002; Mendenhall et al., 2001), wird in Europa die operative Behandlung bevorzugt (Probst et al., 2004). Trotzdem gibt es selbstverständlich auch chirurgische Eingriffe in den USA (Groome et al., 2001; Groome et al., 2003) und primär radiotherapeutische Verfahren in Europa (Jones et al., 2004). Eine besondere Bedeutung bei jeder Tumoresektion kommt der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorpräparates zu. Die thermische Alteration der Resektionsränder kann bei der Nutzung moderner CO₂-Laser-Geräte und bei adäquater Umschneidung des Tumors histopathologisch gut beurteilbar sein (Ambrosch et al., 1994). Kritiker der Laseroperationen sind der Meinung, dass es durch die thermische Einwirkung des Lasers zu einer Schrumpfung des Gewebes kommt, sodass der initiale Sicherheitsabstand durch Mitnahme des gesunden Gewebes nicht mehr erhalten bleibt (siehe oben).

In dieser Studie wurde der Einfluss der Therapie mit kurativer Intention auf das onkologische Ergebnis untersucht. Dabei wurden der Randstatus und die postoperative Therapie im Hinblick auf die Auswirkungen bezüglich der lokalen Rezidivrate, der Lebensqualität und der Letalitätsrate betrachtet.

4.1 Alter der Patienten

Bei der Auswertung des Patientenalters stellten wir fest, dass die meisten Patienten zwischen 60 bis 69 Jahre alt waren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63,8 Jahren. In vielen anderen Studien lag das Durchschnittsalter bei 61 Jahren (Eckel et al., 1990; Peretti et al., 2004; Shapshay et al., 1991; Steiner et al., 1990). Einige Studien zeigten ein niedrigeres Durchschnittsalter von 58 Jahren (Wetmore et al., 1986). Andere Studien wiederum wiesen ein höheres Durchschnittsalter von 70 Jahren auf (Sjörge et al., 2008). Im Vergleich zu anderen Studien ist eine Altersspanne von 30 bis 86 Jahren wie in unserer Studie nicht ungewöhnlich. Es gibt sogar zwei Studien, in denen ein Patient mit Larynxkarzinom erst 19 Jahre alt war (Eckel et al., 1990; Wolfensberger et al., 1990). Andererseits gibt es auch wenige Patienten, die erst mit 95 Jahren erkrankten (Sjörge et al., 2008).

4.2 Geschlecht der Patienten

Wie erwartet überwiegen in dieser Studie männliche Patienten (M:127, W:7). Dies könnte am erhöhten Zigarettenkonsum bei männlichen Patienten liegen, wie es auch andere Studien zeigten, die eine vergleichbare Geschlechtsverteilung mit einem deutlich höheren Anteil an Männern aufwiesen (Ambrosch et al., 2001; Mortuaire et al., 2006; Wetmore et al., 1986; Wolfensberger et al., 1990). Es gibt allerdings eine Studie, die einen ungewöhnlich hohen Anteil an weiblichen Patienten mit 32 Frauen bei 156 Patienten zeigte (Gallo et al., 2002).

4.3 Onkologische Ergebnisse der transoralen Laserchirurgie von Larynxkarzinomen

In den vergangenen Jahren haben sich die Lasersysteme weiterentwickelt und sind zu einem integralen Bestandteil der verfügbaren therapeutischen Techniken in zahlreichen Teilbereichen der Kopf- und Halschirurgie geworden.

Wichtigster Bestandteil der Tumordiagnostik ist neben der radiologischen und endoskopischen Bildgebung der Nachweis eines bösartigen Tumors selbst durch Gewinnung von Gewebe zur histologischen Begutachtung. Erst durch den histologischen Nachweis von Malignomen kann die Diagnose adäquat gestellt werden.

Bei größeren Tumoren geschieht dies durch Entnahme von repräsentativen Probebiopsien. Bei kleinen Stimmlippenepithelveränderungen (TiS-T1a) können diese Läsionen mit dem Laser unter mikroskopischer Sicht auch sehr gut im Sinne einer Exzisionsbiopsie komplett entfernt werden. Dadurch lassen sich Diagnostik und Therapie in einem Schritt kombinieren und das Gewebetrauma kann hierdurch sehr gering gehalten werden. Zeigt sich bei der histopathologischen Aufarbeitung ein bösartiger Tumor, der komplett entfernt wurde, kann auf einen Folgeeingriff verzichtet werden. Manola et al. haben 18 Patienten mit T1-T2-Tumoren innerhalb von 3 Jahren operiert. Die Patienten wurden im Sinne einer Exzisionsbiopsie operiert, ohne dass zuvor eine Probebiopsie durchgeführt wurde. Bei nicht-in-sano Resektionen wurden die Tumorränder nachreseziert. 100% der T1-Patienten und 80% der T2-Patienten erreichten eine Rezidivfreiheit. Um Diagnostik und Therapie in einem Schritt zu verbinden, kann für noch nicht fortgeschrittene Glottiskarzinome die alleinige Exzisionsbiopsie ausreichend sein (Manola et al., 2003).

Durch die radiologische und mikrolaryngoskopische Darstellung des Tumors unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Probebiopsien wird der Tumor kategorisiert. Hierzu gehört auch die im Vorfeld bzw. bei Erstkontakt stattfindende Beurteilung der Stimmlippenbeweglichkeit durch die Endolaryngoskopie am sitzenden Patienten. Neben der Visualisierung des Tumors ist es wichtig, die Stimmlippenbeweglichkeit der betroffenen Stimmlippe zu überprüfen. Bei einem fortgeschrittenen glottischen Larynxkarzinom mit Stillstand der betroffenen Stimmlippe, besteht immer der Verdacht auf Infiltration des Arytaenoidgelenkes und damit T3-Status, was wiederum bei der chirurgischen Resektion zu berücksichtigen ist. In diesem Fall ist eine Laserresektion möglicherweise kontraindiziert.

Histologisch positive Befunde rechtfertigen eine kurative Resektion der gesamten Läsion mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Das Ziel der Operation ist eine vollständige Resektion in sano und die Erschaffung negativer (tumorfreier) Ränder. Zum Erreichen dieses Ziels werden klassischerweise nach Entfernen des Tumors mit Sicherheitsabstand noch zusätzlich Randschnitte entnommen, um sicher zu gehen, dass der Tumor im Gesunden entfernt wurde. Einige Operateure resezieren jedoch den Tumor ohne Randschnittkontrolle und intensivieren dafür die postoperative Nachkontrolle.

Es gibt Studien, die zeigen, dass die transorale Laserresektion bei Larynxkarzinomen in frühen und nicht fortgeschrittenen Stadien ideal ist.

Bei den Lasertherapieverfahren treten bei gleichzeitiger Verhinderung einer Aspiration und besseren funktionellen Ergebnissen seltener postoperative Komplikationen auf. Als Vorteil des Lasereinsatzes wurde genannt, dass Resektionen genau auf das Ausmaß der Tumorlokalisation beschränkt und dadurch funktionell wichtige Strukturen erhalten werden können (Ambrosch et al., 1998). Auf die bei den konventionellen Resektionsverfahren obligatorische Tracheotomie kann bei den Laserresektionen in der Regel verzichtet werden.

Die Vorteile und die Effektivität der Laserresektion bei den frühen supraglottischen Larynxkarzinomen wurden durch Eckel et al. und Wetmore et al. dargestellt. Sie konnten zeigen, dass die transorale Laserchirurgie zur Behandlung des Larynxkarzinoms in Frühstadien im Vergleich zur Radiotherapie sicher, kosten- und zeiteffektiv ist. (Eckel et al., 1998; Wetmore et al., 1986).

Bezogen auf die Rezidivrate, konnte bei der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass unter 134 Patienten 18 Patienten innerhalb von 60 Monaten ein Rezidiv bekommen haben. Das bedeutet, dass 86,6% der Patienten nach fünf Jahren rezidivfrei waren. Unter den Patienten mit Tumorrezidiv zeigt ein Vergleich der Patienten mit Glottistumoren der Tumorstadien T1a und T1b nach 5 Jahren, dass bei denjenigen Patienten, die ohne Randschnitt operiert wurden, keine schlechtere Prognose vorliegt als bei denjenigen, die mit Randschnitt operiert wurden.

Jäckel et al. haben 1467 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes, die durch transorale Laser-Mikrochirurgie mit kurativen Zielen von August 1986 bis Dezember 2002 operiert wurden, beobachtet. Bei 26,3% der Patienten war eine Nachresektion erforderlich; dabei wurde bei 5% der Patienten nach der Nachresektion ein Resttumor nachgewiesen. Die Patienten, die nachreseziert werden mussten, hatten verglichen mit denjenigen, die bei der Primäroperation keine Nachresektion brauchten, ein gleich niedriges Risiko für Lokalrezidive. Deutlich häufiger bekamen jedoch diejenigen Patienten Lokalrezidive, die bei der Nachresektion immer noch keine tumorfreien Ränder hatten.

Die Überlebensrate war gleich, egal ob der Tumor schon bei der Primäroperation in sano entfernt wurde oder nachreseziert werden musste (Jäckel et al., 2007).

Bauer et al. gaben zu bedenken, dass ein negativer Resektionsrand eine lokale Rezidivfreiheit nicht garantiert (Bauer et al., 1975) Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die Ursache dafür sahen Gallo et al. darin, dass freie Resektionsränder das Vorhandensein von residuellen Tumorzellen im un-

resezierten Gewebe nicht ausschließen. Des weiteren können Tumorzellen, so die Autoren, trotz gründlicher Begutachtung seitens des Pathologen aufgrund eines Fehlers bei Entnahme des Präparates übersehen werden (Gallo et al., 2004).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass insgesamt 29% der Patienten nachreseziert werden mussten, von denen 21,6% Lokalrezidive bekamen. Dabei wurde bei 8% der Patienten nach der ersten Nachresektion ein Resttumor nachgewiesen. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Patienten, die bei der Primäroperation keine Nachresektion brauchten, ein gleich niedriges Risiko für Lokalrezidive hatten wie diejenigen, die nachreseziert wurden.

Der Einfluss des Tumorrandstatus auf die Prognose der Patienten wurde ebenfalls von Ansarin et al. beobachtet. Dazu wurden 274 Patienten mit glottischen Larynxkarzinomen mit Status cTis, cT1 und cT2 beobachtet. Die Patienten mit negativen Rändern ($> 1\text{mm}$) wurden nicht nachreseziert. Patienten mit knappen Rändern ($\leq 1\text{mm}$) oder positiven Rändern wurden noch einmal nachreseziert. Die Ränder waren bei 180 Patienten negativ, 40 Patienten hatten knappe Ränder und 54 Patienten wiesen positive Ränder auf. Bei 36 Patienten von 94 Patienten mit knappen oder positiven Rändern wurde eine laserchirurgische Nachresektion durchgeführt. 36 Patienten wurden nachbestrahlt. 28 Patienten mit primär positiven Rändern bekamen ein Lokalrezidiv. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit knappen oder positiven Rändern ohne weitere Nachbehandlung ein größeres Risiko für Rezidive hatten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 90.9% und der Larynx konnte bei 97.1% der Patienten erhalten werden (Ansarin et al., 2009).

Ein positiver Resektionsrand führt nicht zwangsläufig zu einer Rezidiventstehung. Bauer et al. (1975) berichteten, dass 82% der Patienten mit positivem Resektionsrand kein Rezidiv entwickelten. Als möglichen Grund dafür vermuteten sie, dass die letzten Tumorzellen entfernt wurden und den Präparatrand zwar mikroskopisch tangierten, ihn jedoch nicht überquerten. In situ verbleibt demzufolge keine Tumorzelle. Ein weiterer Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens war, dass eine kleine Anzahl von Tumorzellen im Körper verbleibt, diese jedoch durch das Immunsystem des Patienten adäquat unterdrückt werden kann. Folglich, so Bauer et al. (1975), reduziere eine Operation die Zahl der Tumorzellen soweit, dass sie vom Immunsystem beherrscht werden könne. Batsakis teilte diese Annahme. Eine

weitere mögliche Ursache sah er darin, dass eine postoperative Vernarbung die verbleibenden Tumorzellen lebensunfähig hinterlässt (Batsakis et al. 1999).

Auch in der vorliegenden Arbeit fanden sich in der histologischen Aufarbeitung der Nachresektate nur in bei jedem zehnten Patienten Tumorzellen.

Bei 13 Patienten wurde nicht nur auf eine intraoperative Randschnittkontrolle verzichtet, sondern auch auf eine Nachresektion, obwohl das postoperative histologische Ergebnis einen unsicheren Resektionsstatus auswies (knappe Resektionsränder bzw. Tumor randbildend). Trotzdem hat keiner dieser Patienten innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv entwickelt.

4.4 Organerhalt und Stimmqualität

Sprach- und Schluckbeschwerden sind bei Larynxkarzinomen die Faktoren, die die Lebensqualität am meisten beeinflussen (Snyder et al., 2003).

Brondbo et al. berichteten, dass eine gute laserchirurgische Operationstechnik bei Patienten mit glottischen-T1a Larynxkarzinom keinen negativen Einfluss auf die Stimme der Patienten hat (Brondbo et al., 2004).

Lopez et al. haben 64 Patienten mit glottischen Larynxkarzinomen (Tis, T1a und T2), die durch transorale Laserchirurgie operiert wurden, von Januar 1999 bis Juli 2002 auf Stimm- und Lebensqualität untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 30 Monate. Keiner der Patienten ist am Karzinom verstorben. Es gab zwar eine geringgradige Beeinträchtigung der Stimme, jedoch wurde die Lebensqualität hierdurch nur minimal beeinflusst (Lopez et al., 2004).

In einer anderen Studie mit einem Nachsorgeintervall von durchschnittlich 48 Monaten und zweimonatlichen Untersuchungsintervallen zur Bestimmung der Stimmqualität wurden 101 Patienten mit durch Laserchirurgie resezierten Tis- und T1-Larynxkarzinomen (15 Tis, 66 T1a, 20 T1b) von Januar 1995 bis Dezember 1997 beobachtet. Die Stimmqualität wurde objektiv untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tumorpatienten mit Laserresektion und einer konventionellen Kontrollgruppe (Peretti et al., 2003).

Da verschiedene Patienten unterschiedlich sensibel gegenüber geringen Stimmveränderungen reagieren, kann man einer subjektiven Einschätzung der Stimmqualität nicht unbedingt vertrauen. Deswegen wurde in der vorliegenden Arbeit die

Stimmqualität der Patienten mit Hilfe des RBH-Index objektiviert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit einem T1a-Tumorstadium eine bessere Stimmqualität als die anderen Patienten hatten. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Patienten ohne Randschnittoperation und gleichem Tumorstadium gegenüber den Patienten, die mit Randschnitt operiert worden sind, eine eindeutig bessere Stimmqualität aufwiesen. Es konnte auch gezeigt werden, dass 6 Patienten (Lübecker Kollektiv) mit unsicherem Resektionsstatus, die nicht nachreseziert wurden, eine eindeutig bessere Stimmqualität aufwiesen als diejenigen, die bei knappen Resektionsränder nachreseziert wurden. Der Mittelwert der Stimmqualität nach RBH-Schema war bei den Patienten, die adjuvant mit Radiotherapie behandelt worden sind, höher als bei diejenigen, die nicht adjuvant bestrahlt worden sind. Bestrahlte Patienten hatten also, wie zu erwarten war, eine schlechtere Stimmqualität. Die schlechtere Stimmqualität bei den bestrahlten Patienten konnte ebenfalls durch Simpson et al. gezeigt werden. Die Strahlentherapie hat bei frühen glottischen Larynxkarzinomen eine Verschlechterung der Stimmqualität (insbesondere im Hinblick auf Tonhaldedauer, Frequenzspektrum und Glottisschluss) zur Folge. Dies wird auf eine strahleninduzierte Fibrose und eine Defektheilung an der Stelle der tumorösen Veränderung zurückgeführt. Die Mukosa ist häufig reduziert oder ganz fehlend (Simpson et al., 1997).

4.5 Ergebnisse bei Beteiligung der vorderen Kommissur

Es wurde berichtet, dass ungefähr 20% aller glottischen Karzinome die vordere Kommissur miteinbeziehen, obwohl nur 1% der gesamten Tumoren ursprünglich von der vorderen Kommissur ausgehen (Rifai und Khattab, 2000).

In der vorderen Kommissur ist die Schleimhaut nur durch ein fibrotisches Ligament, das aus den Stimmbändern, dem *Lig. thyroepiglottis* und dem *Conus elasticus* besteht, vom knorpeligen Teil getrennt. Das Ligament der vorderen Kommissur nennt man Broylesches Ligament. An der Ansatzstelle dieses Ligaments besitzt der Schildknorpel kein inneres Perichondrium, was eine Tumorausbreitung erleichtern soll. Bei subglottischem Tumorwachstum ist eine Infiltration und Penetration der *Membrana cricothyroidea* möglich, welche eine Schwachstelle in der Larynxstruktur darstellt (Bradley et al., 2006; Olofsson et al., 1972 Rucci et al., 1996). Da der Tumor von hier rasch in den Schildknorpel einwachsen kann, stellt die vordere

Kommissur einen prognostisch ungünstigen Bereich dar (Jahnke et al., 1995), da hier ein hohes Rezidivrisiko vorliegt.

Über die Rolle der transoralen Laserchirurgie bei frühen glottischen Karzinomen wurde bereits in den 80er Jahren berichtet (Steiner et al., 1984). In den letzten Jahren gab es Berichte, die aussagten, dass Tumoren in der vorderen Kommissur mit sehr guten Ergebnissen entfernt werden können (Steiner et al., 2004). Andere Autoren hatten beobachtet, dass Tumoren in der vorderen Kommissur im Vergleich zu anderen Orten im Larynx ein sehr viel höheres Risiko für Lokalrezidive mit sich bringen (Eckel et al., 2001). Wenn der Tumor in der vorderen Kommissur lokalisiert ist oder sie durchbricht, gibt es keine Sicherheit für eine effektive endoskopische Therapie (Peretti et al., 2001).

Steiner et al. haben 263 Patienten von 1986 bis 1996 mit fünf Jahren Nachbeobachtungszeit untersucht. Bei allen Patienten wurde der Tumor mit dem Laser reseziert und, falls der Schildknorpel infiltriert war, wurde dieser ebenfalls entfernt. 158 Patienten hatten einen pT1a-Status, 30 hatten einen pT1b-Status und 75 wiesen einen pT2-Status auf. Bei 39,9% der Patienten musste eine Nachresektion durchgeführt werden. 13% der Patienten bekamen Lokalrezidive. Bei 61% der Patienten war die vordere Kommissur betroffen. Die Autoren dieser Studie kamen deshalb zu dem Schluss, dass die Laserchirurgie die beste Therapiewahl beim frühen glottischen Karzinom mit vorderer Kommissurinfiltration ist. (Steiner et al., 2004).

In unserer Studie konnte ein an der vorderen Kommissur infiltrierendes Karzinom mit einem Erfolg von 63,2% im Gesunden reseziert werden.

In 36,8% der Fälle mit Tumorausdehnung im Bereich der vorderen Kommissur konnte der Tumor nicht sicher in sano entfernt werden, weshalb laserchirurgisch nachreseziert werden musste. Insgesamt 23% der Patienten mit Tumorbeteiligung in der vorderen Kommissur bekamen Lokalrezidive. Bei den glottischen Larynxkarzinomen, bei denen die vordere Kommissur betroffen war, zeigte sich eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu den nicht kommissural gelegenen Tumoren.

Allerdings ergeben sich auch Nachteile bei der Anwendung der Laserchirurgie des Larynx. Da der CO₂-Laserstrahl nur linear orthograd angewendet werden kann, können sich beim transoralen endoskopischen Operationsprozess Schwierigkeiten dahingehend ergeben, dass bei beengten anatomischen Gegebenheiten oder bei

schlechter Exposition der inneren Kehlkopfstrukturen durch das Laryngoskopieinstrumentarium die Sicht auf den Tumor eingeschränkt sein kann, v.a. im Bereich der vorderen Stimmlippenkommissur. Durch digitalen äußeren Druck auf den Kehlkopf kann dann aber die Exposition verbessert werden (Thumfart und Eckel, 1990). Komplikationen nach CO₂-Laserresektionen von bösartigen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes können in Form von Blutungen und Aspirationspneumonien auftreten (Bernal-Sprekelsen et al., 2009). Aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse bei der Laserchirurgie des Larynx kann durch Konvektion bzw. Wärmestrahlung eine thermische Schädigung der gegenseitigen Stimmlippe auftreten (Kaftan et al., 2003).

Eckel berichtete über eine Serie von 252 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom, die zwischen 1987 bis 1996 mit transoraler Laserchirurgie in Köln behandelt wurden. Darunter entwickelten 35 Patienten ein Lokalrezidiv. Die höchste Rezidivrate mit insgesamt 13 Patienten (37%) ist dort vorgekommen, wo die vordere Kommissur befallen war. Es wurde vermutet, dass die Methode der transoralen Laserresektion für die hohe Rezidivrate verantwortlich sei (Eckel et al., 2001).

Rebeiz et al. empfehlen die Anwendung der kombinierten transoralen Laserchirurgie und der partiellen Laryngektomie, die sogenannte „window partial laryngectomy“. Dadurch könne eine übermäßige Knorpelresektion und die Tracheotomie vermieden werden (Rebeiz et al., 2000).

4.6 Schnellschnittdiagnostik

Negative Resektionsränder sind der wichtigste prognostische Faktor bei Patienten mit Larynxkarzinom (Black et al., 2006, Brennan et al., 1995, Looser et al., 1978).

Die Schnellschnittdiagnostik ermöglicht die Beurteilung der Resektionsränder noch während der Operation. Diese intraoperative Diagnostik ist eine anerkannte Methode in der Tumorchirurgie (Wick et al., 2002). Zum ersten Mal wurde die Prozedur des Schnellschnittes durch Glaskow in 1882 durchgeführt. Jedoch war die Anwendung nicht für die intraoperative Untersuchung, sondern für Biopsien und Autopsien gedacht (Gal et al., 2005). Im Jahr 1905 hat Louis Wilson eine neue Seite der Schnellschnittdiagnostik für die intraoperative Bewertung geöffnet (Novis et al., 1996). Das Verfahren beinhaltet eine intensive Kommunikation zwischen Operateur und Pathologen während der Operation. Wenn der Pathologe einen oder

mehrere Ränder als non-in-sano-Resektion interpretiert, dann kann der Chirurg die betroffenen Ränder sofort nachresezieren. Ein endgültiges pathologische Ergebnis wird erst nach einem oder mehreren Tagen nach Überprüfung aller Resektate im Paraffinschnitt übermittelt (Black et al., 2006).

Bei Entnahme der Schnellschnittproben ist zum einen auf eine genaue Orientierung und Markierung der Proben für den Pathologen zu achten, zum anderen müssen die Proben aus den Tumorresektionsgrenzen, so weit es die angrenzenden anatomischen Strukturen zulassen, eine repräsentative Größe aufweisen und gewebeschonend entnommen werden.

Beim Larynxkarzinom ist der Schnittrand dann als positiv definiert, wenn der Abstand zwischen der histologischen Tumorgrenze und dem Resektionsrand weniger als einem Millimeter beträgt. Die Einteilung erfolgt nach dem Royal College of Pathologists (Bailey et al, 2001; McMahon et al, 2003; Slootweg et al, 2002; Weijers et al, 2002). Die Oralkarzinome sowie Karzinome im Bereich des Oropharynx und Hypopharynx benötigen einen breiteren Sicherheitsabstand als Larynxkarzinome (Batsakis et al. 1999; Hicks et al, 1997; Kovacs et al., 2004; Loree und Strong, 1990; O'Brien et al, 2003a; Parsons et al, 1997; Sessions et al, 2000).

Der Larynx ist ein fein gebautes Organ und spielt eine große Rolle bei der Stimm- bildung. Daher sollte man bei operativen Laserbehandlungen des Larynxkarzinoms darauf achten, möglichst wenig Gewebe dieses Organs zu opfern und trotzdem nach einer R0-Resektion zu streben.

Im Rahmen der Schnellschnittdiagnostik kann man intraoperativ nach der Tumor- resektion die Tumorränder nachresezieren, um sicher zu gehen, dass der Tumor in sano entfernt wurde (Remacle et al., 2010). Allerdings ist dies bei endoskopischer Technik meistens nur in der Form möglich, dass kleine Fragmente von Larynxge- webe aus der chirurgischen Defektregion entnommen werden. Die Pathologen er- halten somit kleine unorientierte Schnellschnittresektate. Die Genauigkeit der end- gültigen pathologischen Ergebnisse können dadurch beeinträchtigt werden (Black et al., 2006, Howanitz et al., 1990). Auch die genaue anatomische Zuordnung der Präparate ist in praxi nicht sehr präzise. Die thermische Wirkung des Lasers durch Verkohlung der Randresektate kann diagnostische Schwierigkeiten verursachen und eine sichere Beurteilung durch den Pathologen beeinträchtigen (Howell et al., 1991). Deshalb ist zu überlegen, ob die intraoperative Schnellschnittuntersuchung nach Tumorresektion wirklich notwendig ist (Remacle et al., 2010), wenn man be-

rücksichtigt, dass bei zunehmenden Resektionsausmaß die Qualität der Stimmfunktion negativ beeinträchtigt wird. Zu berücksichtigen ist auch, dass sich die Narkose- und Operationsdauer bei der Anwendung der Schnellschnittuntersuchung erhöht, da die intraoperative Rückmeldung der Pathologen abgewartet werden muss. Längere Narkosen bringen jedoch ein höheres Operationsrisiko mit sich (McCannel et al., 2003). So gesehen kann auf intraoperative Schnellschnitte als Randschnitt nach Tumorresektionen verzichtet werden, sobald der Tumor operationsmikroskopisch in sano reseziert wurde (McCannel et al., 2003). Falls dies nicht der Fall sein sollte, kann der Patient immer noch nach ein paar Tagen postoperativ einbestellt werden, um bei eventuell positiven Rändern eine Nachresektion durchzuführen.

Aufgrund der obengenannten Nachteile der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik verzichten manche Autoren auf diese Methode (Grant et al., 2008; Grespo et al., 2006; Iro et al., 1998; Jackel et al., 2007). Beim Verzicht auf die Schnellschnittdiagnostik ist die Prognose nicht unbedingt schlechter als bei Resektionen mit intraoperativen Schnellschnitten (Iro et al., 2011; aus Dissertation König 2013; Karatzanis et al., 2010).

Karatzanis et al. haben zwischen September 2010 und September 2012 eine retrospektive Studie durchgeführt. Sie haben 36 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom und Tumorstadium T1a und T1b nach durchschnittlicher Beobachtungszeit von 51,2 Monaten miteinander prognostisch verglichen. Alle Patienten wurden durch transorale Laserchirurgie operiert und wurden in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltete die Fälle, die histologisch in sano operiert wurden und Gruppe 2 diejenigen, die postoperativ unsichere Ränder aufwiesen. Bei beiden Gruppen wurde auf eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik verzichtet. Bei jedem Patienten wurde die Zeit zwischen Primäroperation und eventuellem Auftreten des Lokal- oder Regionalrezidives berechnet und bewertet. Gruppe 1 beinhaltete 24 (66%) Patienten, die primär in sano operiert wurden. Fünf Patienten (20,8%) in dieser Gruppe hatten ein T1b-Tumorstadium und die anderen ein T1a-Stadium. Gruppe 2 beinhaltete 12 (34%) Patienten. Aufgrund thermischer Verletzung durch den Laser konnten die resezierten Ränder nicht sicher diagnostiziert werden. Diese Ränder wurden als suspekte Ränder bezeichnet. In dieser Gruppe zeigten drei Patienten (25%) ein Tumorstadium T1b und der Rest ein T1a-Stadium.

In der Gruppe 1 konnte nach der Beobachtungszeit kein Tumorrezidiv festgestellt werden. In der Gruppe 2 wurde auf eine Nachresektion nach der Primäroperation verzichtet und die Patienten in sog. "watch and wait" eingestuft.

Es konnte bei keinem Patienten ein Lokal- oder Regionalrezidiv festgestellt werden. Alle Patienten haben innerhalb der Beobachtungszeit überlebt (Karatzanis et al., 2015).

Brondbo et al. haben von 1995 bis 2005 171 Patienten mit T1a-glottischem Larynxkarzinom beobachtet. Alle Resektionen wurden ohne Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. 62 Patienten hatten keine tumorfreien Ränder; darunter bekamen 9 Patienten Tumorrezidive. 49 Patienten hatten postoperativ freie Ränder. Zwei Patienten dieser Gruppe entwickelten Tumorrezidive. Die restlichen Patienten hatten entweder unsichere oder nicht beurteilbare Ränder oder es wurde kein Malignom bei der Primäroperation nachgewiesen. Bei diesen Patienten konnten insgesamt 6 Rezidivfälle beobachtet werden (Brondbo et al., 2007).

4.7 Schlußfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Rezidivrate bei intraoperativer Randschnittkontrolle vergleichbar mit der Rezidivrate ohne Randschnittkontrolle war. Von den insgesamt 82 Patienten, die mit Randschnittkontrolle operiert wurden, entwickelten 10 Patienten (12,2%) ein Rezidiv, während bei 52 Patienten, die ohne Randschnittresektion operiert wurden, 8 Rezidive auftraten (15,4%). Betrachtet man nur die glottischen Tumore, dann zeigte sich ein Verhältnis von 8 Rezidiven bei 62 Patienten (=12,9%) bei intraoperativer Randschnittkontrolle zu 5 Rezidiven bei 44 Patienten (=11,4%) ohne Randschnittkontrolle. Patienten ohne Randschnittkontrolle wiesen zudem eine bessere Funktion (Stimmqualität) auf.

Als ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Studie stellte sich heraus, dass bei knappen Resektionen und sogar bei non-in sano- Resektionen nicht mit einer höheren postoperativen Rezidivrate zu rechnen ist. Sie lag (bei begrenzter Fallzahl) tatsächlich bei null.

Es kann somit auf Basis unserer Untersuchungen empfohlen werden, auf intraoperative Randschnittentnahmen zu verzichten ohne Abstriche in der Resektionsicherheit in Kauf nehmen zu müssen. Auch bei unsicheren Resektionsrändern im postoperativen Paraffinschnitt ist eine spätere Nachresektion nicht zwingend erforderlich,

vorausgesetzt eine engmaschige endoskopische Nachkontrolle ist durchführbar und wird vom Patienten akzeptiert und konsentiert.

5 Zusammenfassung

Die Laserchirurgie ist eine sehr wichtige Behandlungsmethode vor allen bei den frühen Larynxkarzinomen (T1 bis T2). Dabei ist die Prognose des Karzinoms unter Miteinbeziehung der Lebensqualität der Patienten bedeutungsvoll.

Der Larynx ist ein fein gebautes Organ und spielt bei der Stimmbildung eine große Rolle. Daher sollte bei operativen Laserbehandlungen des Larynxkarzinoms darauf geachtet werden, möglichst wenige Teile des Organs zu opfern, aber trotzdem eine Kuration zu erreichen.

Klassischerweise werden nach der Tumorresektion intraoperativ weitere Randschnitte entnommen und schnellschnitthistologisch untersucht, um sicher zu gehen, dass der Tumor in sano entfernt wurde. Es gibt aber auch gute Gründe auf die klassische Schnellschnittdiagnostik zu verzichten, was auch mancherorts bereits praktiziert wird:

1. verringerte Operationszeit durch Verzicht auf Schnellschnittdiagnostik
2. keine weitere Resektion vitaler und zumeist nicht tumoröser Gewebestrukturen
3. eine komplette und lückenlose Randschnittserie rund um den resezierten Tumor ist bei der Laserchirurgie nur schwer zu erreichen, sodass auch durch die Randschnittkontrolle keine hundertprozentige Sicherheit erreicht wird.

Um die Sicherheit von laserchirurgischen Resektionen mit und ohne Randschnittkontrolle zu überprüfen, wurden die Daten von 134 Patienten mit einem Larynxkarzinom ausgewertet, die zwischen Februar 1992 und März 2015 in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck sowie in der Klinik Vincentinum in Augsburg operiert wurden. Dabei handelte es sich um 49 glottische T1a-Tumore, 17 T1b-Tumore und 40 T2-Tumore sowie um 28 supraglottische T1- und T2-Tumore.

Die relevanten Daten wurden den Patientenakten entnommen. Darin waren alle prä-, intra- und postoperativen Untersuchungen sowie alle Aufzeichnungen aus der Tumorsprechstunde enthalten. Die Patienten wurden von verschiedenen Chirurgen operiert.

Es konnte gezeigt werden, dass von 106 Patienten mit glottischem Larynxkarzinom 85% der Patienten nach 5 Jahren noch rezidivfrei waren. Von 28 Patienten mit supraglottischem Larynxkarzinom waren 79% der Patienten nach 5 Jahren noch rezidivfrei.

Von den insgesamt 82 Patienten, die mit Randschnittkontrolle operiert wurden, entwickelten 10 Patienten ein Rezidiv. Die relative Häufigkeit betrug hier 0,122. Bei den anderen 52 Patienten, die ohne Randschnittresektion operiert wurden, traten 8 Rezidive auf. Hier lag die relative Häufigkeit bei 0,154. Betrachtet man nur die glottischen Tumore, dann zeigte sich ein Verhältnis von 8 Rezidiven bei 62 Patienten (=12,9%) bei intraoperativer Randschnittkontrolle zu 5 Rezidiven bei 44 Patienten (=11,4%) ohne Randschnittkontrolle.

Die Stimmqualität war bei Patienten mit glottischen Karzinomen, die ohne Randschnittkontrolle operiert wurden, besser als bei Patienten, die mit Randschnittkontrolle operiert wurden.

13 Patienten (11 Patienten mit glottischen Tumoren), die trotz knapper bzw. tumorrandbildener Resektionsränder nicht nachreseziert wurden, blieben im Verlauf tumorfrei. Aufgrund der Erfahrung, dass sich in vielen Nachresektaten keine Tumoresiduen mehr zeigten, wurde bei diesen Patienten auf eine Nachresektion verzichtet und stattdessen eine „wait-and-see“-Strategie mit engmaschiger endoskopischer Nachkontrolle verfolgt. Alle diese Patienten waren auch nach fünf Jahren Beobachtungszeit rezidivfrei. Diese Patienten hatten postoperativ eine eindeutig bessere Stimmqualität als diejenigen, die bei knappen Resektionsränder nachreseziert wurden.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Prognose bzw. Rezidivrate bei Patienten ohne Randschnittkontrolle nicht schlechter war als die Prognose der Patienten mit Randschnittkontrolle.

Es kann insgesamt gefolgert werden, dass auf die Randschnittdiagnostik mit all seinen pathologisch-chirurgischen Nachteilen verzichtet werden kann ohne Abstriche in der Resektionsicherheit in Kauf nehmen zu müssen. Mehr noch, auch bei unsicheren Resektionsrändern im postoperativen Paraffinschnitt ist eine spätere Nachresektion nicht zwingend erforderlich, vorausgesetzt eine engmaschige endoskopische Nachkontrolle ist durchführbar und wird vom Patienten akzeptiert und konsentiert.

6 Literatur

Ambrosch P, Kron M, Steiner W (1998) Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107: 680-688

Ambrosch P, Rödel R, Kron M, Steiner W. (2001) Die transorale Lasermikrochirurgie des Larynxkarzinoms. *Der Onkologe* 7: 505-512

Annyas AA, Van Overbeek JJ, Escajadillo JR, Hoeksema PE (1984) CO2 laser in malignant lesions of the larynx. *Laryngoscope* 94: 836-8

Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, Massaro MA, Calabrese L, Giugliano G, Maffini F, Ostuni A, Chiesa F (2009) Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 385-90

Batsakis JG. (1996) Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol.* 6(3):140-148.

Batsakis JG (1999): Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol*, 6: 140–8.

Bauer WC, Lesinski SG, Ogura JH (1975): The significance of positive margins in hemilaryngectomy specimens. *Laryngoscope*, 85: 1–13.

Bernal-Sprekelsen M, Dazert S, Sudhoff H, Blanch JL, Vilaseca I (2009) Complications of transoral laser surgery for malignant tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngorhinootologie* 88: 28-34

Black, C., Marotti, J., Zarovnaya, E. and Paydarfar, J. (2006), Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. *Cancer*, 107: 2792–2800

Blakeslee D, Vaughan CW, Shapshay SM, Simpson GT, Strong MS (1984) Excisional biopsy in the selective management of T1 glottic cancer: a three-year follow-up study. *Laryngoscope* 94: 488-94

Böcker W, Denk H, Heitz Ph, Moch H: Untersuchungsmethode der Pathologie. In Pathologie. 4. Aufl., 9-25, Urban& Fischer, München 2008

Boenninghaus HG (2012) Larynx und Trachea. In: Beonninghaus HG, Lenarz Th (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Aufl., 271-277, Springer, Berlin, Heidelberg

Boenninghaus HG (2012) Tumor des Larynx. In: Beonninghaus HG, Lenarz Th (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Aufl., 303-313, Springer, Berlin, Heidelberg

Bradley PJ, Rinaldo A, Suarez C, Shaha AR, Leemans CR, Langendijk JA, Patel SG, Ferlito A (2006) Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263: 879-88

Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. (1995) Molecular assessment of histopathological staging in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 332: 429–435.

Brondbo K, Benninger MS (2004) Laser resection of T1a glottic carcinomas: results and postoperative voice quality. *Acta Otolaryngol* 124: 976-9

Brondbo K, Fridrich K, Boysen M (2007) Laser surgery of T1a glottic carcinomas; significance of resection margins. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 627-30

Brookman-May S, May M, Shariat SF, Xylinas E (2013) Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma *Eur Urol.* Sep;64(3):472-7. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.030. Epub 2012 Jun 22.

Bühling et al (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Auflage, München: Urban&Fischer Verlag

Burke LS, Greven KM, Mc Guirt WT et al (1997) Definitive Radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. Int J. Biol Phys 38: S.37-42

Campbell CJ, Rittler MC, Koester CJ, Snitzer E (1962) Experimental Laser Retinal Photocoagulation. J Opt Soc Am 52: 607

Chatani M (2002) Current status of radiation therapy--evidence-based medicine (EBM) of radiation therapy. Radiotherapy for pharyngeal and laryngeal cancer Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 62: 126-31

Cottier H (1980) Allgemeine Begriffe und Merkmale neoplastischer Prozesse Pathogenese. In: Cottier H (Hrsg.): Ein Handbuch für die ärztliche Fortbildung, Bände 1-2. 1. Aufl. 177-178, Springer-Verlag, Berlin

Davis RK, Hayes JK (1995) Management of supraglottic cancer: selected endoscopic laser resection and postoperative irradiation. Adv Otorhinolaryngol 49: 231-6

De Campora E, Radici M, de Campora L (2001) External versus endoscopic approach in the surgical treatment of glottic cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 258: 533-6

Dietz A, Nollert J, Eckel H, Volling P, Schroder M, Staar S, Conradt C, Helmke B, Dollner R, Muller RP, Wannenmacher M, Weidauer H, Rudat V (2002) Organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinoma by primary radiochemotherapy. Results of a multicenter phase II study. HNO 50: 146-54

Dietz A, Knödler M, Lordick F (2014) Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren. Onkologie 20: 144-151

Djonckere PH, Bradley P, Clemente P, Court G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, van de Heyning P, Remacle M, Woissard V (2001) A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for evaluation of efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Eur Arch Otorhinolaryngol 258: 77-82

Eckel HE, Thumfart WF (1990) Vorläufige Ergebnisse der endolaryngealen Laserresektionen Kehlkopfkarcinomen. HNO 38: 179-183

Eckel HE, Thumfart WF (1992) Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques, and preliminary results. Ann Otol Rhinol Laryngol 101: 113-8

Eckel HE (1993) Topographische und klinisch-onkologische Analyse lokoregionärer Rezidive nach transoraler Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarcinomen. Laryngorhinootologie 72:406-411

Eckel HE, Volling P, Ebeling O, Schneider I, Thumfart WF (1995) Transoral laser surgery for oral carcinoma. Adv Otorhinolaryngol 49: 185-90

Eckel HE (1997) Endoscopic laser resection of supraglottic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 117: 681-7

Eckel HE, Schneider C, Jungehulsing M, Damm M, Schroder U, Vossing M (1998) Potential role of transoral laser surgery for larynx carcinoma. Lasers Surg Med 23: 79-86

Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, Sittel C, Stennert E (2000) Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 257: 221-6

Eckel HE (2001) Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:7–15

Eckel HE (2001) Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 7-15

Ferlito A, Silver C E. , Zeitles S M., Rinaldo A. (2002) Evolution of laryngeal cancer surgery. *Acta Otolaryngol.* 122(6): 665-72

Fiedler, J.P, Law, E., Rockwell,R, Mc Milan, B.G. (1974) Carbon dioxide laser excision of acute burns with immediate autografting. *J Surg Res* 17, 1-11

Gal AA. (2005) The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic. *Arch Pathol Lab Med* 129:1532-5.

Gallo A, de Vincentiis Manciocco V (2002) Laser Cordectomy for early stage glottic carcinoma: a long term follow up of 156 cases. *Laryngoscope* 112: S.730-734

Gallo A, Manciocco V, Tropiano ML, Simonelli M, Marvaso V, D'Arcangelo E, de Vincentiis M (2004): Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope*, 114: 616–21.

Glanz H, Kimmich T, Eichhorn T (1989) Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfkarcinomen an der HNO der Universität Marburg. *HNO* 37:S.1-10

González-García R, Naval-Gías L, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ. (2009) Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients *Head Neck.* Sep;31(9):1168-80. doi: 10.1002/hed.21088.

Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds) (2001) International Union against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer, 2nd edn. Wiley, New York

Grant DG, Salessa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. (2008) Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 138:606-613.

Grespo AN, Chone CT, Grippe FM, Spina AL, Altemani A. (2006) Role of margin status in recurrence after CO₂ laser endoscopic resection of early glottis cancer. *Acta Otolaryngol.* 126: 306-310

Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Math KS, Bissett RJ, Dixon PR, Eapen LJ, Gulavita SP, Hammond JA, Hodson DI, Mackenzie RG, Schneider KM, Warde PR, Mackillop WJ (2001) Glottic cancer in Ontario, Canada and the SEER areas of the United States. Do different management philosophies produce different outcome profiles *J Clin Epidemiol* 54: 301-15

Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Schulze K, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ, Mackillop WJ (2003) Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol* 21: 496-505

Hausler R, Messerli A, Romano V, Burkhalter R, Weber HP, Altermatt HJ (1996) Experimental and clinical results of fiberoptic argon laser stapedotomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253: 193-200

Helfmann J., Brodzinski T. (1989) Thermische Wirkungen. In: *Angewandte Lasermedizin*, Berlien H.-P., Müller. G., Hrsg. ecomed 1. Ergänzungslieferung II-3.3: 1-8.

Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP (1997) Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 19(5): 400-405

Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, Christensen H, Haughey BH, Nussenbaum B, Steiner W (2007) Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 1198-204

Hirano M. (1981) clinical examination of the voice. In: Hirano M (Hrsg.) 1.Aufl., 83-84, Springer, New York

Hirano M, Hirade Y (1988) CO2 laser for treating glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol Suppl* 458: 154-7

Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. (1990) The accuracy of frozen section diagnosis in 34 hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 114: 355–359.

Howell R, Hammond R, Pryse-Davies J (1991) The histologic reliability of laser cone biopsy of the cervix. *Obstet Gynecol* 77: 905-11

<https://www.pschyrembel.de/Spätrezidiv/K0L78/doc/> (Tag des Zugriffs: 23.12.2017)

Iro H, Waldfahrer F, Gewalt K, Zenk J, Altendorf-Hofmann A (1995) Endo-oral/transoral surgery of malignancies of the oral cavity and the oropharynx. *Adv Otorhinolaryngol* 49: 191-5

Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. (1998) Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 124: 1245-1250.

Iro H, Werner J.A. (2009) Onkologie. In: Iro H, Werner J.A. (Hrsg.): Handbuch HNO 2009. 19-21, Springer, Berlin, Heidelberg

Iro H, Mantsopoulos K, Zenk J, Waldfahrer F, Psychogios G. (2011) Result of transoral carcinomas. Laryngorhinootologie. 90: 481-485

Jackel MC, Ambrosch P, Martin A, Steiner W (2007) Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. Laryngoscope 117: 350-6

Jahnke, V. (1995) Bösartige Tumoren des Larynx. In: Naumann, H.H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E. (Eds.): Oto – Rhino – Laryngologie in Klinik und Praxis, Band 3 (Hals); S. 388 – 421. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ (2004) The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation Head Neck 26: 127-35

Jovanovic S, Schonfeld U, Prapavat V, Berghaus A, Fischer R, Scherer H, Muller G (1995) [Modifying the stapes footplate with various laser systems. II. The pulsed laser]. HNO 43: 223-33

Kaftan H, Huttenbrink KB, Bornitz M (2003) [Thermal stress on the healthy laryngeal mucosa caused by CO(2) laser treatments]. HNO 51: 880-5

Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Velegarakis G (2010) Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottis carcinomas. J Surg Oncol. 101:131-136

https://kathrin.unibas.ch/lectures/2007-02-22_bonn/1perpage/I_Einleitung-Haut.pdf (Tag des Zugriffs: 12.6.2010)

König, Theresia, Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent. an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig 2013. Die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx

Koufman JA (1986) The endoscopic management of early squamous carcinoma of the vocal cord with the carbon dioxide surgical laser: clinical experience and a proposed subclassification. *Otolaryngol Head Neck Surg* 95: 531-7

Kovacs AF (2004) Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33(5): 447-453

Krespi Y, Meltzer CJ (1989) Laser surgery for vocal cord carcinoma involving the anterior commissure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:836-837

Lippert, MB, Werner, JA., Godbersen, GS., Rudert, H (1994) Klinische Untersuchungen zur Wundheilung nach laserchirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 49:118-121

Looser KG, Shah JP, Strong EW (1978) The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck*. 1: 107–111.

Lopez Llames A, Nunez Batalla F, Llorente Pendas JL, Puente Verez M, Aldama Barahona P, Suarez Nieto C (2004) [Laser cordectomy: oncologic outcome and functional results]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 55: 34-40

Loree TR, Strong EW (1990) Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 160(4): 410-414

Luomanen M (1989) The use of CO2 surgery for removal of multiple oral epithelial hyperplasias. *Proc Finn Dent* 85: 41-46 (1989)

Manola M, Longo F, Villano S, De Maria G, De Vivo S, Pascale A, Ionna F (2003) [Endoscopic excisional biopsy with laser CO2 for the diagnosis and treatment of glottic carcinoma (T1-selected T2)]. *Tumori journal* 89: 263-6

McCannel CA, Nordlund JR, Bacon D, Robertson DM (2003) Perioperative morbidity and mortality associated with vitreoretinal and ocular oncologic surgery

performed under general anesthesia. Trans Am Ophthalmol Soc 101: 209-13; discussion 213-5

McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, Gardiner S, Junor E (2003) Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. Br J Oral Maxillofac Surg 41(4): 224- 231

Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW (2001) T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 19: 4029-36

Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D (2006) Local recurrence after CO₂ laser chordectomy for early glottic carcinoma. Laryngoscope 116: 101-105

Motta G, Motta G Jr, Villari G, Ripa G, Salerno G (1988) Part 2B. Malignant disease of the Larynx. In: Oswal VH, Kashima HK, Flood LM (eds) The CO₂ Laser in Otolaryngologie and Head and Neck Surgery, PP 76-80. London: Wright Ed

Myers EN, Alvi A (1996) Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. Laryngoscope 106: 559-67

Netter F (1999) Anatomie des Halses. In: Netter F (Hrsg.) Atlas der Anatomie des Menschen. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart

Novis DA, Gephardt GN, Zarbo RJ (1996) College of American Pathologists. Interinstitutional comparison of frozen section consultation in small hospitals: a College of American Pathologists Q-Probes study of 18,532 frozen section consultation diagnoses in 233 small hospitals. Arch Pathol Lab Med 120: 1087-93.

O'Brien CJ, Adams JR, McNeil EB, Taylor P, Laniewski P, Clifford A, Parker GD (2003) Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. Int J Oral Maxillofac Surg 32(5): 492-497

Olofsson J, Williams GT, Rider WD, Bryce DP (1972) Anterior commissure carcinoma. Primary treatment with radiotherapy in 57 patients. Arch Otolaryngol 95: 230-3

Oswald V (2002) Laser in management of laryngeal malignancy. In: Remacle M, Jovanovic S, Krespi J (Hrsg.): Principles and Practice of Laser in Otorhinolaryngology and Head and Neck surgery. 1. Aufl., 133-147, Kugler Publications, The Hague, The Netherlands

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1997) An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39(1): 137-148

Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redaelli de Zinis LO, Valentini S, Antonelli AR (2001) Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. Ann Otol Rhinol Laryngol 110: 820-6

Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redaelli de Zinis LO, Valentini S, Antonelli AR (2001) Oncological results of endoscopic resections of Tis and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. Ann Oto Rhinol Laryngol 110: 820-826

Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P (2003) Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 112: 174-9

Piquet JJ, Chevalier D (1993): Laser et exeresse glottique. Ann Otolaryngolog Chir Cervicofac 110:227-229

Probst R (2008) Larynx und Trachea. In: Probst R, Greves G, Iro H (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 3. Aufl., 333-342, Thieme, Stuttgart

Rebeiz EE, Wang Z, Annino DJ, McGilligan JA, Shapshay SM (2000) Preliminary clinical results of window partial laryngectomy: a combined endoscopic and open technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 123-7

Remacle M, Matar N, Delos M, Nollevaux MC, Jamart J, Lawson G (2010) Is frozen section reliable in transoral CO₂- laser-assisted cordectomies? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267: 397-400

Remacle M, Lawson G, Jamart J, Minet M, Watelet JB, Delos M (1997): CO₂ Laser in the diagnosis and treatment of early cancer of the vocal fold. *Eur Arch Ortholaryngolog* 245:169-176

Rifai M, Khattab H (2000) Anterior commissure carcinoma: I-histopathologic study. *Am J Otolaryngol* 21: 294-7

Rifai M, Heiba MH, Salah H (2002) Anterior commissure carcinoma II: the role of salvage supracricoid laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 23: 1-3

Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA (2008) Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection: Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:536–538.

Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, Vanderlinden F, Hamoir M (1998) Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 48: 175-83

Rucci L, Gammarota L, Borghi Cirri MR (1996) Carcinoma of the anterior commissure of the larynx. I. Embryological and anatomic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:303–308

Rudert H (1988) Laser surgery in ENT surgery. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 67: 261-8

Rudert H (1991) Larynx and hypopharynx cancers--endoscopic surgery with laser: possibilities and limits. Arch Otorhinolaryngol Suppl 1: 3-18

Rudert, H (1991) Larynx- und Hypopharynxkarzinome - endoskopische Chirurgie mit dem Laser: Möglichkeiten und Grenzen. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl I: 3-18

Rudert, H. Werner, JA (1994) Endoskopische Teilresektionen mit dem CO²-Laser bei Larynxkarzinomen. I. Resektionstechniken. Laryngo Rhino Otol 73:71-77

Rudert H, Werner JA (1994) [Partial endoscopic resections with CO2 laser in laryngeal cancer. I. Resection techniques]. Laryngorhinootologie 73: 71-7

Rudert H, Werner JA (1995) Partial endoscopic resection with the CO2 laser in laryngeal carcinomas. II. Results. Laryngorhinootologie 74:294-299

Shapshay SM, Rebeiz EE (1991) Laser management of laryngeal cancer. In: Silver CE, ed. Laryngeal Cancer. Stuttgart - New York: Thieme 162-165

Simpson, C.B., Postma, G. N., Stone, R.E., Osoff, R.H (1997) Speech outcomes after laryngeal cancer management. Otolaryngol Clin North Am. 30, 188 – 205

Schiebler Th (2005) Kopf und Hals. In: Schiebeler Th(Hrsg.): Anatomie. 9. Aufl., 423-433, Springer, Heidelberg

Schneider A, Guidicelli M, Stäckli SJ (2000) Lebensqualität nach Behandlung eines Larynxkarzinoms: Chirurgie versus Radiotherapie. Schweiz Med Wochenschr suppl 116: S. 31 S-34

Schneider B (2007) Auditiv-perzeptive Stimmklangbeurteilung. In: Schneider B, Bigenzahn W (Hrsg.): Stimmdiagnostik, 1. Aufl., 111-117, Springer, Wien

Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C (2000) Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope* 110(10): 1764-1772

Sjörger EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ (2008) Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO₂-laser surgery as treatment option. *Head & Neck* 30: 1167-1174

Simpson CB, Postma GN, Stone RE, Ossoff RH (1997) Speech outcomes after laryngeal cancer management. *Otolaryngol Clin North Am* 30: 189-205

Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJJ, Koole R (2002) Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol* 38(12110346): 500-503

Snyder MC, Lydiatt WM, Lydiatt DD (2003) Department of Otolaryngology- Head and Neck Surgery, University of Nebraska Medical Center: Glottic Cancer; www.eMedicine.com, October 24th

Steiner W (1988) Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* 39: 135-44

Steiner W, Jaumann MP, Pesch HJ (1980a) [Early detection of laryngeal cancer (author's transl)]. *Ther Umsch* 37: 1087-91

Steiner W, Jaumann MP, Pesch HJ (1980b) Endoscopic laser surgery of the larynx. *Ther Umsch* 37: 1103-9

Steiner W, Iro H, Gewalt K, Sauerbrei W (1990) Ergebnisse der endolaryngealen lasermikrochirurgisch behandelten Krebsfrühstadien der Glottis. In: Steiner W, Reck R, Dühmke E, Hrsg. *Funktionserhaltende Therapie des frühen Larynxkarzinoms - Symposium Göttingen*. Stuttgart - New York: Thieme 130-140

Steiner, W (1990) Transorale, lasermikrochirurgische Behandlung fortgeschrittener Larynxkarzinome als Alternative zur Laryngektomie. In: Dühmke E., Steiner W, Reck, R (Hrsg.): Funktionserhaltende Therapie des frühen Larynxkarzinoms, Thieme, Stuttgart S. 123-130

Steiner W, Pfalz R (1993) Laserchirurgie.HNO 41:a19-29

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

Steiner W, Werner JA (2002) Einführung. In Steiner W, Werner JA: Laser in der Otorhinolaryngologie, Kopf- und Halschirurgie. 5, Endo-Press, Tuttingen

Steiner W, Werner JA (2002) Maligne Erkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes. In Steiner W, Werner JA: Laser in der Otorhinolaryngologie, Kopf- und Halschirurgie. 5, Endo-Press, Tuttingen

Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M (2004) Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. Laryngoscope 114: 1485-91

Strong MS, Jako GJ (1972) Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO2 laser. Ann Otol Rhinol Laryngol 81: 791-8

Sung Gwe Ahn, Hak Min Lee, Sang-Hoon Cho, Suk Jin Bae, Seung Ah Lee, Seung Hyun Hwang, Joon Jeong, Hy-De Lee (2013) The Difference in Prognostic Factors between Early Recurrence and Late Recurrence in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Nodal Stage Differently Impacts Early and Late Recurrence. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e63510. doi: 10.1371/journal.pone.0063510. Print 2013

Theissing, J., G. Rettinger (2006) Maligne Erkrankung des Larynx.In: Theissing J, Rettinger G, Werner J (Hrsg.): HNO- Operationslehre. 4. Aufl., 235-263,Thieme, Stuttgart, New York

Thomas JV, Olsen KD, Neel HB, 3rd, DeSanto LW, Suman VJ (1994) Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120: 264-8

Thumfart WF, Eckel HE (1990) Transorale Laserchirurgie bei der Behandlung des Larynxkarzinoms HNO 38: 174-8

Thumfart WF, Eckel HE, Sprinzl GM (1995) Analysis of recurrences after transoral laser resection of larynx carcinomas. Adv Otorhinolaryngol 49: 245-9

Alexander L. Vahrmeijer, Merlijn Hutteman, Joost R. van der Vorst, Cornelis J. H. van de Velde & John V. Frangioni (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence, Nature Reviews Clinical Oncology 10: 507–518

Warren S, Gates O. (1932) Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. Am J Cancer. 16:1358–1414.

Watters GW, Patel SG, Rhys-Evans PH (2000) Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci 25: 146-52

Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I (2002) The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. J Oral Pathol Med 31: 11-15

Wendler J, Rauhur A, Krüger H (1986) Classification of voice qualities. J Phonet 14: 483-488

Werner JA., Schünke M, Lippert BM, Koeleman-Schmidt H, Gottschlich S, Tillmann B (1995) Das laryngeale Lymphgefäßsystem des Menschen. HNO 43:525-531

Werner, JA., Lippert, BM., Rudert, H., Godbersen, GS (1993) Vergleichende Untersuchungen zur Revaskularisation der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes nach Skelpell, CO²- und ND:YAG-Laserinzision. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl II 32-33

Werner, JA., Lippert, BM., Rudert, H (1993) Untersuchungen zu einem neuen Mikromanipulator in der CO²-Lasermikrochirurgie. In: Waidelich, R., Hofstetter, A. (Hrsg.): Laser in der Medizin. Springer, Berlin S. 343-344

Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Brandt D, Kulkens C, Moll R, Lippert BM (2002) Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 259: 91-6

Werner, JA., Engelhart, R. Kehlkopfkrebs, Diagnostik und Therapie im Wandel der Zeit. Hessisches Ärzteblatt 2/2005: 122

Wetmore SJ, Key JM, Suen JY (1986) Laser therapy for T1 glottic carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112: 853-5

Wick MR, Mills SE (2002) Evaluation of margins in anatomic pathology: technical, conceptual and clinical considerations. *Semin Diagn Pathol.*19: 207–218.

Wittekind C (2017) Kopf und Halstumoren. In: Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. 37-42, Wiley-VCH, Weinheim

Wolfensberger M, Dort JC. Endoscopic laser surgery for early glottic carcinoma: a clinical and experimental study. Laryngoscope 1990; 100: 1100-1105

www.surgical.lumenis.com (Tag des Zugriffs: 04. 11. 2010)

Yusuke Yamamoto , Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Oka-

moto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. (2015) Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy
World J Gastroenterol. 2015 Jan 28;21(4):1207-15. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1207

Zeitels SM, Vaughan CW, Domanowski GF, Fuleihan NS, Simpson GT (1990)
Laser epiglottectomy: endoscopic technique and indications. Otolaryngol Head Neck Surg 103: 337-43

Zimmermann R (2003) Pharynx und Larynxtumoren. In: Budach W, Dammann F, Einsele H, Ohle V, Preßler H, Ruck P, Wehrmann M (Hrsg.): Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität, 42-43, Tübingen Universitätsklinikum Tübingen

7 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich beim Herrn Professor Gehrking für das Thema dieser Dissertation sowie seine hilfsbereite Betreuung. Zudem bedanke ich mich bei der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität zu Lübeck für das Überlassen des Materials.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn Professor Dr. Merz, Professor Dr. Schönweiler und Frau Schuhr, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützten.

8 Lebenslauf



Persönliche Daten

Omidreza Akrami

Geboren am 22.06.1977

Beruflicher Werdegang

04/2016 bis jetzt	Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie, Handchirurgie und Orthopädie, Klinikum Aschaffenburg/Alzenau
2015 bis jetzt	
05/2015 - 08/2015	Assistenzarzt in der Abteilung der Plastische und Ästhetische Chirurgie, Fachklinik Hornheide, Münster
12/2014 - 04/2015	Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie, Hochtaunuskliniken, Bad Homburg
03/2011- 11/2014	Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie, Krankenhaus Leonberg

Promotion

2009 - 2020	Promotion bei Prof. Dr. Gehrking, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrheilkunde, Universität zu Lübeck
-------------	---

Schule und Studium

10/2010	Approbation als Arzt, Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein
---------	--

10/2002	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
---------	---

12/2000 - 10/2002	Einreise nach Deutschland; Besuch verschiedener Sprachkurse und Vorbereitung auf das Medizinstudium
-------------------	---

1995 - 1999	Studium der Biologie, Teheran
-------------	-------------------------------

1991 - 1995	Gymnasium, Teheran
-------------	--------------------