

**Die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit
Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und
Larynx**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. dent.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Theresia König
geb. am 20.10.1984 in Magdeburg

angefertigt am: Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 17.12.2013

Bibliographische Beschreibung

König, Theresia

Die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx

Universität Leipzig, Dissertation

69 S., 114 Lit., 23 Abb., 34 Tab., 2 Anlagen

Referat:

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit vom Randstatus und Resektionsabstand der Tumorsektion sowie von der postoperativen Therapie. Dabei wurden Daten von 351 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx ausgewertet, welche zwischen 2005 und 2009 reseziert wurden. Der gesundheitliche Zustand der Patienten wurde anschließend bis Dezember 2011 beobachtet.

Im Ergebnis konnte kein Einfluss des Randstatus und des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidivrate nachgewiesen werden. Beide Faktoren hatten jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Letalitätsrate. Die postoperative Therapie zeigte einen positiven Einfluss auf die lokale Rezidivrate. Sie konnte aber die negativen Prognosefaktoren, die eine Indikation dieser Therapie darstellen, bezüglich der Letalitätsrate nicht ausgleichen. Weiterhin war ein positiver Einfluss der postoperativen Therapie auf das rezidivfreie Überleben (DFS-disease-free survival) sowohl uni- als auch multivariat nachweisbar. Die Gesamtüberlebensrate (OS-overall survival) wurde signifikant positiv durch einen geringeren Randstatus und einen zunehmenden Resektionsabstand (ASR-Klassifikation) beeinflusst. Das krankheitsspezifische Überleben (DSS-disease-specific survival) sank bei Auftreten eines lokalen Rezidivs.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass eine postoperative Therapie zur Kontrolle lokaler Rezidive von hoher Bedeutung ist. Da lokale Rezidive die Überlebensrate signifikant senken, hat die postoperative Therapie indirekt einen positiven Effekt auf das Überleben. Des Weiteren zeigt sich bei Patienten mit freien Resektionsrändern die höchste Überlebensrate, wobei diese mit zunehmendem Abstand des Karzinoms vom Resektionsrand steigt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Rezidive und Rezidiventstehung	2
1.3 Ätiologie.....	4
1.4 R-Klassifikation.....	5
1.5 Therapie	6
1.5.1 Chirurgische Therapie	6
1.5.2 Postoperative Therapie.....	6
1.5.3 Radiotherapie	7
1.5.4 Radiochemotherapie.....	7
1.6 Tumornachsorge	7
1.7 Prognose	8
2 Ziele der Arbeit	10
3 Material und Methoden	11
3.1 Patienten	11
3.2 Methoden.....	15
3.2.1 Ermittlung des Resektionsabstandes.....	16
3.2.2 R-Klassifikation	19
3.2.3 Studienbezogene Arbeitsdefinition eines lokalen Rezidivs	19
3.2.4 Studienbezogene Arbeitsdefinition von Überlebensraten und posttherapeutischen Zeiträumen	20
3.2.5 Postoperative Therapie.....	21
3.2.6 Statistische Auswertung	22

4	Ergebnisse	23
4.1	Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate	23
4.1.1	Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidivrate	23
4.1.2	Einfluss des Randstatus auf die Letalitätsrate	23
4.2	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate	24
4.2.1	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate	24
4.2.2	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate	25
4.2.3	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate	25
4.2.4	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate	26
4.3	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate in der glottischen Region	27
4.3.1	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region	27
4.3.2	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region	27
4.3.3	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region	28
4.3.4	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region	29
4.4	Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate	29
4.4.1	Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate	29
4.4.2	Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate	30
4.5	Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate	31
4.6	Rezidivfreie Überlebensrate (DFS)	32
4.6.1	Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate	32
4.7	Gesamtüberlebensrate (OS)	34
4.7.1	Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate	35
4.8	Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)	36

4.8.1	Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate	37
5	Diskussion	39
5.1	Patienten	40
5.2	Methoden.....	42
5.3	Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate.....	43
5.4	Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate	46
5.5	Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate	53
5.6	Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate	56
5.7	Rezidivfreie Überlebensrate	56
5.7.1	Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate.....	57
5.8	Gesamtüberlebensrate (OS).....	59
5.8.1	Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate	60
5.9	Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS).....	63
5.9.1	Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate	63
5.10	Kritische Betrachtung und mögliche Fehlerquellen.....	65
6	Zusammenfassung.....	68
	Literaturverzeichnis	V
	Abbildungsverzeichnis	XIV
	Tabellenverzeichnis	XV
	Anhang	XVII

Abkürzungsverzeichnis

ASR	Absetzungsrand
bzw.	beziehungsweise
DC-Pathos	Datenbank des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig
DFS	disease-free survival (rezidivfreie Überlebensrate)
DSS	disease-specific survival (krankheitsspezifische Überlebensrate)
Exp(B)	Regressionskoeffizient bzw. β -Wert
G	histopathologisches Grading
HPV	Humanes Papilloma Virus
N	regionäre Lymphknotenmetastasen
OS	overall survival (Gesamtüberlebensrate)
OP	Operation
p	pathologisch
pRCT	postoperative Radiochemotherapie
pRT	postoperative Radiotherapie
PT	Primärtumor
RCT	Radiochemotherapie
RR	Resektionsrand
RT	Radiotherapie
SAP	Patientendatenbank des Universitätsklinikums Leipzig
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
T	Ausdehnung des Primärtumors
TLM	transoral laser microsurgery (Transorale Laser-Mikrochirurgie)
WCRF	World Cancer Research Fund
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Mehr als 90% der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome (Beck-Mannagetta et al. 2010; Osborne und Brown 2004). Das Robert Koch-Institut schätzte die Zahl der Neuerkrankungen an malignen Tumoren im Bereich der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx im Jahr 2010 deutschlandweit auf 15.510 Fälle (Robert Koch-Institut 2010a). Der World Cancer Research Fund (WCRF) berichtete von weltweit 12,7 Millionen Neuerkrankungen an malignen Tumoren im Jahr 2008, wobei 1,2% auf die Region des Larynx und 1,1% der Fälle auf den Pharynx zurückgehen. Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxtumoren stellen somit einen niedrigen Prozentsatz (2,3%) aller jährlich neu auftretenden Tumoren dar (World Cancer Research Fund International 2008).

Larynxkarzinome sind mit ca. 50% aller Kopf-Hals-Malignome am häufigsten, wobei ca. 60-70% im Bereich der Glottis, 30-40% in der Supraglottis und ca. 1% in der Subglottis auftreten (Beck-Mannagetta et al. 2010; Mozet und Dietz 2010; Zimmermann et al. 2003).

Oropharynxkarzinome sind mit einem Anteil von 13% die dritthäufigsten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Lim et al. 2008). Über 70% der Oropharynxtumoren entstehen dabei in der Tonsillenregion oder am Zungengrund (Zimmermann et al. 2003).

Hypopharynxtumoren sind mit einer Inzidenz von 2-8% vergleichsweise seltene Kopf-Hals-Tumoren. Die häufigste Lokalisation der Hypopharynxkarzinome stellt mit 60% der Sinus piriformis dar. Es folgt die Postcricoidregion mit 30%, sowie die Hypopharynxhinterwand mit 10% (Beck-Mannagetta et al. 2010).

Der Altersgipfel der Kopf-Hals-Karzinome liegt bei 55 bis 65 Jahren für Oropharynxkarzinome und zwischen 50 und 70 Jahren für Hypopharynx- und Larynxkarzinome (Beck-Mannagetta et al. 2010; Mozet und Dietz 2010). Männer erkranken häufiger als Frauen an Karzinomen des Larynx, Pharynx und der Mundhöhle (Robert Koch-Institut 2010a). Seit 1980 gab es bei den Frauen einen Inzidenzanstieg an Karzinomen dieser Regionen. Die Inzidenz blieb nach Ende der 1990er jedoch nahezu konstant. Bei den Männern hingegen ist seit 1980 ein deutlicher Rückgang der Inzidenz von Karzinomen des Larynx, Pharynx und der Mundhöhle zu verzeichnen. (Robert Koch-Institut 2010a, 2010b). Angaben bezüglich der geschlechtsspezifischen Verteilung von

Kopf-Hals-Tumoren schwanken zwischen 5-20:1 (m:w) für den Larynx und 1-5:1 (m:w) für den Hypopharynx (Beck-Mannagetta et al. 2010).

1.2 Rezidive und Rezidiventstehung

Ein *Rezidiv* (lat. *recidere*, „zurückfallen“) ist definiert als das „Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung“. Tumorrezidiv im engeren Sinne meint das „Wiederauftreten eines histologisch gleichartigen Tumors am gleichen Ort oder im gleichen Organ nach vorausgegangener radikaler Behandlung“ (Pschyrembel 2002). Dabei wird zwischen lokalem und regionärem Rezidiv unterschieden. Während das lokale Rezidiv ein Rezidiv am Ursprungsort des Primärtumors darstellt, beschreibt das regionäre Rezidiv die Rückkehr der Erkrankung in den Lymphknoten. In der Region des Kopf-Hals-Bereiches betrifft dies im speziellen die zervikalen Lymphknoten (Chen et al. 1987).

Das *Spätrezidiv* ist ein „nach längerem zeitlichen Intervall auftretendes Rezidiv“ (Pschyrembel 2002). In der Onkologie wird darunter „ein nach klinischer Remission eines Primärtumors frühestens nach fünf Jahren wiederauftretender Tumor mit identischer Histologie“ verstanden (Pschyrembel 2002). Andere Autoren bezeichnen bereits Tumoren, die nach mehr als zwei Jahren entstehen als Spätrezidive (Büttner und Thomas 2003).

Laut Gonzalez-Garcia et al. (2009) sind die Kriterien für *Zweitkarzinome* das Auftreten eines neuen Tumors anderen histologischen Typs, das Auftreten eines identischen histologischen Typs mehr als drei Jahre nach Behandlung des Primärtumors oder die Lage des Tumors getrennt vom Primärtumor durch mehr als zwei Zentimeter klinisch gesunden Gewebes.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Begriff Rezidiv dem Pschyrembel (2002) und Lee (1974) entsprechend definiert. Als lokale Rezidive wurden Plattenepithelkarzinome gleicher Entität gewertet, die an der zuvor therapierten Stelle auftraten. Dies war unabhängig vom Zeitintervall zwischen dem Abschluss der Primärtherapie und dem Wiederauftreten der Erkrankung. Die zeitliche Komponente legte lediglich fest, ob es sich um ein Spätrezidiv handelte. Zweitkarzinome wurden in der vorliegenden Studie nicht zeitlich sondern ihrer Histologie und ihrer Lokalisation entsprechend als solche definiert. Sie wurden hier jedoch nicht weiter betrachtet.

Wenngleich der Mechanismus der Tumorgenese in der Literatur weitgehend einheitlich beschrieben wird (Burian et al. 2002; Crozier und Sumer 2010; Mozet und Dietz 2010;

Sturgis und Cinciripini 2007; Vidal und Gillison 2008; Weinberger et al. 2006), existieren bezüglich der Rezidiventstehung verschiedene Theorien.

Eine dieser Theorien führt das Auftreten von Rezidiven auf residuelle mikroskopische Tumornester zurück, welche bei der operativen Behandlung übersehen oder belassen wurden (Magnano et al. 1995). Die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Ansiedelung und Vermehrung dieser mikroskopischen Nester steht im Zusammenhang mit dem Zeitabstand zwischen Operation und Beginn der postoperativen Therapie. Mit zunehmendem Zeitabstand steigt die Ansiedlungswahrscheinlichkeit. Studien zur Überprüfung dieser Theorie kommen jedoch zu kontroversen Ergebnissen (Ang et al. 2001; Bastit et al. 2001; Muriel et al. 2001; Schiff et al. 1990; Vikram 1979). Gestützt wird Magnanos Theorie von Büttner und Thomas (2003). Sie führen die Entstehung von lokalen Rezidiven ebenfalls auf verbleibende Reste des Primärtumors zurück. Dabei unterscheiden sie zwischen Frührezidiven, welche innerhalb von Wochen bis wenige Monate nach Therapieende entstehen, und Spätrezidiven, welche frühestens nach zwei Jahren auftreten. Ausschlaggebend für den Zeitpunkt der Entwicklung ist laut Büttner und Thomas zum einen die Menge der verbliebenen Tumorzellen, wobei es umso früher zur Rezidiventstehung kommt, je mehr Tumorzellen zurückbleiben. Zum anderen spielt die generelle Abwehrlage des Organismus eine Rolle, wobei ein Rezidiv umso später entsteht, je besser die Abwehrlage ist. Weist der Patient eine sehr gute Abwehrlage auf kann ein Gleichgewicht zwischen Tumorzellproliferation und -zerstörung entstehen („dormant tumor cells“). Dies führt dazu, dass kein klinisch manifestes Rezidiv entsteht (Büttner und Thomas 2003).

Andere Autoren vertreten die Auffassung, die Entstehung von Spätrezidiven sei strahleninduziert. Indizien dafür sehen sie darin, dass das Intervall von 5-18 Jahren zwischen dem Auftreten des ersten und zweiten Karzinoms mit dem Intervall korreliert, welches sonst bei strahleninduzierten Erkrankungen beobachtet wird. Des Weiteren wurden all diese Karzinome in zuvor bestrahlten Regionen vorgefunden und Patienten die lediglich operiert wurden, wiesen sehr selten Spätrezidive auf. Die Wahrscheinlichkeit nach Bestrahlung ein Spätrezidiv zu entwickeln ist ihrer Meinung nach dosisabhängig. Der Theorie der reaktivierten ruhenden Tumorzellen in tieferen Gewebsschichten schließen sie sich nicht an. Ihre Beobachtungen zeigen eine Entstehung der Spätrezidive ausgehend vom Oberflächenepithel (Glanz 1976; Glanz und Kleinsasser 1976).

Eine weitere Theorie besagt, Rezidive wie Zweittumoren können im Rahmen einer Feldkanzerisierung entstehen (Braakhuis et al. 2003). Dabei entstehen Tumoren

innerhalb eines benachbarten Feldes präneoplastischer Zellen. Wird dieses Feld bei der Operation belassen, kann dies zu neuen Tumoren führen, welche abhängig vom Zeitintervall und der Lokalisation als lokale Rezidive oder Zweittumoren eingestuft werden (Braakhuis et al. 2003).

1.3 Ätiologie

Allein auf Nikotin und Alkoholabusus sind 80-90% der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zurückzuführen. In Kombination kommt es zu einem synergistisch-multiplikativen Effekt (Bootz und Bamberg 2001; Gillison 2007; Sturgis und Cinciripini 2007; Talamini et al. 2002).

Die Bedeutung von Alkohol und Tabak als Risikofaktoren für die Entwicklung lokaler Rezidivtumoren wird in der Literatur kontrovers diskutiert (González-García et al. 2009). Während Franchin et al. (2003) und Ritoe et al. (2007) den Tabakkonsum als wesentlichen Faktor für die Entstehung von lokalen Rezidiven beziehungsweise Zweitkarzinomen werteten, vertraten Tuna et al. (2009) die Ansicht, dass das Rauchverhalten nicht mit der lokalen Rezidivrate korreliert, wohl aber der Alkoholkonsum einen signifikanten Risikofaktor darstellt.

HPV-Infektionen als ein weiterer ätiologischer Faktor nehmen laut Bootz und Bamberg (2001) einen untergeordneten Stellenwert ein. Vidal und Gillison (2008) gaben hingegen an, dass 20-25% der Kopf-Hals-Tumoren auf HPV zurückzuführen sind und prognostizieren eine steigende Inzidenz. Oropharynxkarzinome weisen vielfach einen Zusammenhang mit HPV 16 und 18 auf, wobei 90-95% der Patienten mit Oropharynxkarzinomen ausschließlich positiv auf HPV 16 sind (Gillison et al. 2000; Myers 2010; Vidal und Gillison 2008). Dennoch kann man nur dann von einem HPV-induzierten Tumor ausgehen, wenn der p16-Wert erhöht ist (Weinberger et al. 2006). Die Tonsillen sind besonders häufig betroffen (Gillison 2007). Während die Inzidenz HPV-unabhängiger Karzinome sinkt, steigt die Inzidenz HPV-assoziiertes Kopf-Hals-Karzinome und speziell die der Oropharynxkarzinome stetig. Das Verhältnis der Risikofaktoren ändert sich also in Richtung HPV-assoziiertes Karzinome (Vidal und Gillison 2008). Es wurden eine günstigere Prognose sowie bessere onkologische Ergebnisse dieser Karzinome beobachtet (Lassen et al. 2009; Lindquist et al. 2007; Rich et al. 2009; Vidal und Gillison 2008). Patienten mit HPV16/18 weisen eine bessere Gesamtüberlebensrate, krankheitsspezifische Überlebensrate, sowie eine erhöhte lokoregionale Tumorkontrolle auf (Lassen et al. 2009; Vidal und Gillison 2008).

Weitere seltene karzinogene Faktoren des oberen Aerodigestivtraktes sind berufliche Expositionen mit Lösungsmitteln, Teer, Zementstäuben, Wismut und Asbestfaserstaub (Bootz und Bamberg 2001; Mozet und Dietz 2010). Auch Malnutrition, sowie Ernährungsdefizite in Form von Vitamin A, C und E-Mangel und Eisenmangelanämie werden als Risikofaktoren aufgeführt (Beck-Mannagetta et al. 2010; Gillison 2007).

1.4 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation gibt Auskunft darüber, ob ein Tumor vollständig reseziert wurde, oder ob nach einer Behandlung noch Residualtumor vorhanden ist. Sie kann zur Bewertung des Therapieerfolges herangezogen werden (Wittekind et al. 2002a). Anwendung findet die R-Klassifikation nur bei malignen Tumoren. In Deutschland hat sie eine hohe Akzeptanz erreicht (Wittekind 2007).

Die Kategorie R0 bedeutet, dass sowohl der Primärtumor als auch alle regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen entfernt wurden und mit allen verfügbaren diagnostischen Methoden kein Residualtumor nachweisbar ist (Wittekind et al. 2002a).

R1(is) wird nach Wittekind (2007) klassifiziert, wenn ein Carcinoma in situ im Absetzungsrand nachweisbar ist, wobei es sich um Ausläufer des Haupttumors aber auch um ein nicht komplett reseziertes, vom Haupttumor getrenntes, assoziiertes Carcinoma in situ handeln kann.

Liegt eine R1-Kategorie vor, so ist durch histologische Untersuchungen des Resektionsrandes Gewebe eines malignen invasiven Tumors im Schnitttrand oder der Schnittfläche nachweisbar (Wittekind et al. 2002a).

Eine R2-Kategorie bedeutet, dass Residualtumor entweder lokal oder als Fernmetastase im Organismus zurückbleibt, welcher bereits klinisch makroskopisch als solcher erkannt wird (Wittekind et al. 2002a).

Die RX-Kategorie findet Anwendung, wenn die definitiven Resektionsränder nicht identifizierbar sind, da der Tumor in mehreren Teilen reseziert wurde (Wittekind et al. 2002a).

Wird der Tumor nicht „en bloc“ reseziert, kann es im ersten Resektat zu positiven Resektionsrändern kommen, während die folgenden Resektate keinen Tumor im Resektionsrand aufweisen. Hierbei sind die letzten und somit am weitesten vom Tumor entfernten Resektionsränder für die Klassifizierung relevant (Wittekind 2007).

1.5 Therapie

Das Ziel der Therapie ist eine Heilung bei minimaler Morbidität, die Erhaltung und Wiederherstellung der Funktion sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und letztlich ein gutes ästhetisches Ergebnis. Das Behandlungskonzept muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden (Beck-Mannagetta et al. 2010; Bootz und Howaldt 2008; Gil und Fliss 2009).

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren änderte sich im letzten Jahrzehnt stark, wobei heute den organerhaltenden Behandlungsmöglichkeiten eine zunehmende Bedeutung zukommt (Pfister et al. 2006). Kopf-Hals-Tumoren früher Stadien (Stadium I und II) sollten einer Monotherapie zugeführt werden, während bei fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) multimodale Therapiekonzepte angezeigt sind (Lango 2009; Osborne und Brown 2004). Zahlreiche Therapieoptionen stehen dem behandelnden Arzt zur Verfügung, wobei die Präferenzen in der Literatur, den Ländern und den einzelnen Kliniken variieren.

1.5.1 Chirurgische Therapie

„Bei der Therapie lokoregionär begrenzter Karzinome steht die Operation im Vordergrund“ (Bootz und Bamberg 2001). Zuvor sollte jedoch die Resektabilität diagnostisch abgeklärt werden. Generell wird bei Operationen eine R0-Situation, also eine Tumorfreiheit der Resektionsränder angestrebt (Bootz und Howaldt 2008). Grenzen der Resektabilität werden durch die Größe des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen vorgegeben (Bootz und Howaldt 2008). Grundsätzlich wird neben der kompletten Resektion ein ausreichender Resektionsabstand angestrebt (Gil und Fliss 2009). Welcher Resektionsabstand als adäquat angesehen wird, variiert unter Berücksichtigung der verschiedenen Lokalisationen und wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Die Chirurgie ist laut Burian et al. (2002) nach wie vor die wichtigste Therapieform bei der Behandlung von HNO-Tumoren.

1.5.2 Postoperative Therapie

Im Rahmen einer Karzinomtherapie bezeichnet man die anschließend an die chirurgische Karzinomentfernung stattfindende Radiatio oder Radiochemotherapie als postoperative Therapie. Frühe Stadien der Kopf-Hals-Tumoren können mittels alleiniger chirurgischer Methoden adäquat therapiert werden, während fortgeschrittene Stadien adjuvante Therapien erfordern (Gil und Fliss 2009). Zu den Parametern, die eine

Indikation zur postoperativen Therapie darstellen, zählen: Tumortyp und Tumorgröße, perineurale Invasion, N-Status, vaskulärer Embolismus, extrakapsuläre Ausbreitung und Status des Resektionsrandes (Bernier et al. 2004; Bernier et al. 2005; Cooper et al. 2004; Gil und Fliss 2009). Ziel der postoperativen Therapie ist die lokale sowie regionale Kontrolle kleinster residueller Erkrankungen (Cortesina et al. 2000). Diese könne sowohl durch inadäquate Resektionsränder als auch durch lymphatische, vaskuläre und perineurale Ausbreitung auftreten (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000).

1.5.3 Radiotherapie

Radiotherapie als alleinige kurative Methode wird bei kleinen Karzinomen, reduziertem Allgemeinzustand, oder bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, welche chirurgisch unzugänglich sind, praktiziert. Bei letzterer Indikation sind die Heilungsraten jedoch unbefriedigend (Bootz und Bamberg 2001). Die verabreichten Dosen hängen dabei von der Tumorhistologie inklusive des Gradings, von der Tumorlokalisation und -größe sowie dem Ausmaß der befallenen Lymphknoten ab (Beck-Mannagetta et al. 2010). In Kombination mit Chemotherapeutika oder bei Änderung der Fraktionierungsschemata (intensivierte Radiatio) kann Radiotherapie auch bei fortgeschrittenen Tumoren Anwendung finden, welche aufgrund ihrer Ausdehnung funktionell nicht mehr erfolgversprechend resezierbar sind (Bootz und Howaldt 2008).

1.5.4 Radiochemotherapie

Bei der Radiochemotherapie werden Chemotherapeutika simultan mit der Strahlenbehandlung kombiniert. Dabei kommt es zu einer synergistischen Interaktion, die jedoch auch mit einer erhöhten Toxizität einhergeht. Weit fortgeschrittene, nicht resezierbare primäre oder rezidivierende Karzinome stellen dabei den Indikationsbereich dar (Beck-Mannagetta et al. 2010).

1.6 Tumornachsorge

Wesentliche Aufgaben der Tumornachsorge sind die Früherkennung von Tumorrezidiven, Zweittumoren sowie regionärer Metastasen und Fernmetastasen (Bootz und Bamberg 2001; Gil und Fliss 2009). Es sollten bestimmte Nachkontrollintervalle eingehalten werden, wobei die Empfehlungen diesbezüglich in der Literatur geringfügig voneinander abweichen. Die Patienten sollten demnach im ersten Jahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle vier bis sechs Monate, im dritten bis fünften Jahr min-

destens alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich untersucht werden (Beck-Mannagetta et al. 2010; Bootz und Howaldt 2008; Bradley et al. 2009). Die Nachuntersuchung umfasst den lokalen Untersuchungsstatus sowie die Palpation des Halses. In Einzelfällen kann eine posttherapeutische Bildgebung notwendig sein. Die Häufigkeit der Bildgebung hängt von der Rezidivwahrscheinlichkeit ab. Drei Jahre nach der Therapie kommt sie nur bei unklaren klinischen Symptomen zur Anwendung. Aufgrund von posttherapeutischer Vernarbung kann die Interpretation dieser Befunde problematisch sein (Beck-Mannagetta et al. 2010; Bootz und Howaldt 2008).

1.7 Prognose

Die Gesamtprognose inklusive der lokoregionalen Kontrolle bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist abhängig von verschiedenen histopathologischen Charakteristika (Langendijk et al. 2005; Mozet und Dietz 2010).

Diese beinhalten nach Langendijk et al. (2005) und Mozet und Dietz (2010):

- den Status der Resektionsränder
- das Vorhandensein und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (N-Klassifikation), vor allem solche mit Kapseldurchbruch
- die Ausdehnung des Primärtumors (T-Klassifikation)
- die Perineuralscheideninvasion (Pn)
- die Veneninvasion (V) und
- die Lymphgefäßinvasion (L)

Die genannten Charakteristika geben die Klassifizierung der Patienten in die entsprechenden Risikogruppen vor (Langendijk et al. 2005).

Aber auch patientenbezogene Faktoren spielen eine Rolle. Gil und Fliss (2009) sowie Ravasco et al. (2005) nannten beispielsweise

- das Alter
- der Allgemein- und Ernährungszustand
- der Zugang zu medizinischer Versorgung und
- persönliche Präferenzen bezüglich der Therapiewahl

Es besteht ein breiter Konsens darüber, dass die vollständige Tumorsektion mit Erreichen eines negativen Resektionsrandes von signifikant prognostischer Bedeutung hinsichtlich der Überlebensrate und Rezidiventstehung ist (Batsakis 1988; Devineni et al. 1991; Dufour et al. 2004; Gallo et al. 2004; Karatzanis et al. 2011; Upile et al. 2007).

Mit Entstehung eines Rezidivs verschlechtert sich die Prognose des Patienten deutlich (Dufour et al. 2004; Eiband et al. 1989; Gallo et al. 2004; Gallo et al. 2005; Gleich et al. 2004; González-García et al. 2009; Laccourreye et al. 1999; Sessions et al. 2005; Slootweg et al. 2002; Wenig und Berry 1995).

Allgemein akzeptiert ist, dass der Sicherheitsabstand zum Tumor in den entsprechenden Lokalisationen aufgrund der unterschiedlichen Anatomie, wie beispielsweise die unterschiedliche lymphatische Drainage, submuköse Ausbreitung und Untergliederung durch Sehnen und Membranen, verschiedene Ausdehnungen haben sollte (Ansarin et al. 2009; Batsakis 1988; Batsakis 1999; Gallo et al. 2004; Jäckel et al. 2007b; McMahon et al. 2003; Peretti et al. 2004). Welcher mikroskopische Sicherheitsabstand hinsichtlich der Rezidivvermeidung einzuhalten ist, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert (Ansarin et al. 2009; Beitler et al. 1998; Bradford et al. 1996; Brøndbo et al. 2007; Gallo et al. 2002; Laccourreye et al. 2000; Peretti et al. 2004; Suen et al. 1980; Thabet et al. 2000). Studien bezüglich dieses Sicherheitsabstandes gibt es bislang nur wenige. Hier setzt die vorliegende Studie an.

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Studie soll anhand einer retrospektiven Untersuchung eines umfangreichen Patientenkollektivs der zunehmenden Bedeutung des Abstandes zum Resektionsrand (Resektionsabstand) im Rahmen organerhaltender Therapien Rechnung tragen. Um die Bedeutung der verschiedenen Abstände des Absetzungsrandes zum Karzinom zu bewerten, wird in dieser Arbeit der Zusammenhang der lokalen Rezidiv- und Letalitätssrate in Abhängigkeit vom mikroskopischen Resektionsabstand untersucht. Auch der Einfluss der postoperativen Therapie hinsichtlich der Überlebens- und lokalen Rezidivrate soll betrachtet werden.

Es soll im weiteren Verlauf folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

1. Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Randstatus (R0, R(is), R1) und der Häufigkeit der Rezidiventstehung beziehungsweise dem Tod des Patienten?
2. In welchem Zusammenhang stehen der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand und die lokale Rezidivrate bzw. die Letalitätssrate im Allgemeinen?
3. In welchem Zusammenhang stehen der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand und die lokale Rezidivrate bzw. die Letalitätssrate in der glottischen Region?
4. Inwieweit beeinflusst die postoperative Therapie sowohl allgemein als auch bei unvollständigen (R(is), R1) oder R0-Resektionen, die Wahrscheinlichkeit der Rezidiventstehung und des Exitus?
5. Wie beeinflusst ein Rezidiv die Prognose hinsichtlich der Letalitätssrate?
6. Wie hoch ist die rezidivfreie Überlebensrate (DFS = disease-free survival)?
7. Haben die postoperative Therapie, der Resektionsabstand und der Randstatus einen Einfluss auf die Zeit bis zur Entstehung eines Rezidivs (DFS = disease-free survival)?
8. Wie ist die Prognose im Hinblick auf die 2-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS = overall survival) sowie die krankheitsspezifische 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate (DSS = disease-specific survival)?
9. Inwieweit beeinflussen ein Rezidiv, der Randstatus, beziehungsweise der Resektionsabstand und die postoperative Therapie die eben genannten Parameter (2/5-Jahres-OS/DSS)?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Diese retrospektive Studie wurde auf Grundlage der Daten des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig durchgeführt. Sie umfasst alle Fälle, bei denen aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx eine operative Therapie mit kurativer Intention im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2009 durchgeführt wurde. Einschlusskriterien waren hierbei, dass es sich um einen Primärtumor der entsprechenden Regionen handelte und die histologische Beurteilung der gewonnenen Präparate durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig erfolgte. Durch histologische Untersuchungen wurde sichergestellt, dass es sich bei dem Tumor um ein Plattenepithelkarzinom handelte. Die Patienten waren zuvor unbehandelt, sodass es sich bei der Operation um die Primärtherapie des Karzinoms handelte.

Die chirurgische und gegebenenfalls postoperative Therapie wurde in den entsprechenden Zentren des Universitätsklinikums Leipzig (Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinik für Innere Medizin) sowie im Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau gemeinnützige GmbH-Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig (Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinik für Innere Medizin III) durchgeführt.

Aus der chirurgischen Resektion hervorgehende Präparate des Haupttumors und die entsprechenden Randschnitte wurden anschließend vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig ausgewertet und die Befunde dokumentiert.

Ausgeschlossen aus der Betrachtung wurden Fälle des Studienzeitraums bei denen keine chirurgische Therapie oder eine präoperative Therapie (RT, RCT, Chemotherapie) erfolgte und Patienten, die bei Erstdiagnose des Karzinoms bereits ein Zweitkarzinom gleich welcher Lokalisation aufwiesen. Auch Patienten, die weder im Verzeichnis des Tumorzentrums Leipzig, noch im Verzeichnis des Südwestsächsischem Tumorzentrum Zwickau gelistet waren ($n = 2$), zu denen also keine Angaben bezüglich des Exitus vorlagen, wurden aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Resektionen, die nachweislich der R2-Kategorie ($n = 3$) zuzuordnen waren und keinerlei Nachresektionen erfuhren, wurden statistisch nicht ausgewertet. Hier wurde davon ausgegangen, dass trotz kurativer Intention das Ziel der vollständigen Resektion nicht erreicht werden

konnte. Aufgrund des Fehlens einer Nachresektion wurde von einem palliativen Eingriff ausgegangen. RX-Fälle (n = 13) fanden bei der statistischen Datenanalyse ebenfalls keine Beachtung, da zu diesen Präparaten zumeist aufgrund von Artefakten oder der kleinen Probengröße keine Aussagen zum Resektionsabstand oder dem Randstatus möglich waren.

Bei Betrachtung der lokalen Rezidivrate in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren (Kapitel 4.1.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.3.1, 4.3.2, 4.4.1) wurden alle Fälle ausgeschlossen, welche weniger als 24 Monate Beobachtungszeit aufwiesen. Lag jedoch ein Rezidiv trotz eines Beobachtungszeitraumes von weniger als 24 Monaten vor, erfolgte kein Ausschluss dieser Fälle aus der weiteren Auswertung. Die daraus resultierende Fallzahl wird in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Fallzahlverteilung im Nachkontrollzeitraum

	Anzahl	Häufigkeit [%]
Gesamtes Patientenkollektiv	351	100
Nachkontrolle bis Studienende	165	47,0
nicht bis Studienende (2011) zur Nachkontrolle erschienen	64	18,2
Exitus innerhalb des Studienzeitraums	122	34,8
weniger als zwei Jahre Nachkontrolle und kein Rezidiv	38	10,8

Auf der Grundlage dieser Daten von 351 Patienten wurde die Häufigkeit von lokalen Rezidiven sowie die Sterberate der auswertbaren Fällen ermittelt. Der Endpunkt der Studie wurde auf den 31.12.2011 gelegt, damit in jedem Fall ein Nachkontrollzeitraum von mindestens zwei Jahren gewährleistet werden konnte.

Die Verteilung der Primärtumoren bezogen auf ihre Lokalisation ist der nachfolgenden Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Lokalisationen der Primärtumoren und lokalen Rezidive

Lokalisation	Anzahl Primärtumoren	Häufigkeit [%]	Anzahl Rezidive	Häufigkeit [%] (Rezidive/PT-Lokalisation)
Oropharynx	167	47,6	19	11,4
Hypopharynx	36	10,3	4	11,1
Larynx	143	40,8	16	11,2
Supraglottis	50	14,2	2	4,0
Glottis	74	21,1	14	18,9
Subglottis	3	0,9	-	-
Lokalisationsübergreifend Larynx	16	4,6	-	-
Lokalisationsübergreifend	5	1,4	1	20
Gesamt	351	100*	40	11,4

*100,1 aufgrund von Rundungsregularien

Insgesamt rezidierten 40 Plattenepithelkarzinome lokal. Vier Patienten wiesen mehr als ein Rezidiv zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Regionäre Rezidive wurden in dieser Studie nicht erfasst. Des Weiteren wurden nur Rezidivfälle aufgenommen, in denen eine histologische Sicherung der Diagnose vorgenommen und im DC-Pathos (Datenbank des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig) archiviert worden war.

Die Anzahl und Häufigkeit der entsprechenden Tumorcharakteristika aller in diesem Zeitraum chirurgisch therapierten Plattenepithelkarzinome sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Tumorcharakterisierung des Patientenkollektivs

Ausdehnung des Primärtumors	pT1	pT2	pT3	pT4a			pTX	Gesamt
Anzahl	125	116	71	37			2	351
Häufigkeit [%]	35,6	33,0	20,2	10,5			0,6	100*
Regionäre Lymphknoten	pN0	pN+	pNX					Gesamt
Anzahl	120	185	46					351
Häufigkeit [%]	34,2	52,7	13,1					100
Histopathologisches Grading	G1	G2	G3	G4				Gesamt
Anzahl	27	219	105	-				351
Häufigkeit [%]	7,7	62,4	29,9	-				100
Stadium	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV				Gesamt
				A	B	C		
Anzahl	80	50	69	140	10	2		351
Häufigkeit [%]	22,8	14,2	19,7	39,9	2,8	0,6		100
R-Klassifikation	R0	R1(is)	R1	R2			RX	Gesamt
Anzahl	313	7	31	-			-	351
Häufigkeit [%]	89,2	2,0	8,8	-			-	100
Resektionsabstand	RR infiltriert	RR < 0,5 cm	RR ≥ 0,5 cm					Gesamt
Anzahl	32	152	167					351
Häufigkeit [%]	9,1	43,3	47,6					100

*99,9 aufgrund von Rundungsregularien

Die in Tabelle 3 angegebenen R-Klassifikation unterschied sich in sieben Fällen von dem lokalen Randstatus, da sie Lymphknotenmetastasen, adhärenente Karzinomzellen in Gefäßwänden von Venen und Lymphgefäßen sowie Fernmetastasen berücksichtigt. Fünf Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors und einer mit lokaler R1(is)-Situation wurden aufgrund einer unvollständigen Entfernung von Lymphknotenmetastasen als R1 klassifiziert. Ein Patient mit lokaler R0-Situation wurde wegen adhärenenten Karzinomzellen in Gefäßwänden der Vena jugularis als R1 klassifiziert. Daher ergeben sich Differenzen zwischen den lokal beurteilten Resektionsabständen und dem Randstatus. Bei zwei Patienten konnte das T-Stadium nicht beurteilt werden (pTX). Da beide Patienten eine Lymphknotenmetastase vorwiesen (pN1), konnte das Stadium klassifiziert werden.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 60 Jahren, wobei die Altersspanne der Patienten von 36 bis 87 Jahren reichte. Insgesamt wiesen 305 Männer (86,9%) und 46 Frauen (13,1%) die Einschlusskriterien in dem oben genannten Zeitraum auf. Somit ergibt sich ein Verhältnis von 6,6:1.

Angaben bezüglich des Sterbedatums sowie der Todesursache wurden sowohl vom Tumorzentrum Leipzig als auch vom Südwestsächsischen Tumorzentrum Zwickau übermittelt. Dabei erhielt das Tumorzentrum Leipzig Sterbedaten monatsgenau vom Tumorzentrum Berlin. Wurden keine Angaben den Tag betreffend übermittelt, legte das Tumorzentrum Leipzig das Sterbedatum auf die Monatsmitte, also den 15. jedes Monats fest.

Tabelle 4: Exitus bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom

Anzahl Patienten: 351	Anzahl	Häufigkeit [%]
Exitus gesamt	122	34,8
Karzinombedingter Exitus	42	34,4
Exitus nicht karzinombedingt	32	26,2
Todesursache unbekannt	48	39,3

3.2 Methoden

Die Patienten- und Tumordaten wurden dem DC-Pathos, der Datenbank des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig, entnommen. Diese Datenbank enthält Informationen über Patientendaten, Tumorklassifikationen, Biopsie-, Schnellschnitt- und OP-Daten, makroskopische und mikroskopische Befunde sowie Angaben zum Resektionsrand.

Anschließend erfolgte der Datenabgleich mit der internen Patientendatenbank des Universitätsklinikums Leipzig (SAP). Im Rahmen dieses Abgleichs wurden aus dem System Daten bezüglich der postoperativen Therapie entnommen. Hierbei wurden auch Beschlüsse des Tumorboards eingesehen. Gründe für unterbliebene postoperative Therapien, entgegen der Empfehlungen der behandelnden Ärzte, konnten ebenfalls eingesehen werden.

Angaben bezüglich des Todes der Patienten wurden sowohl beim Tumorzentrum Leipzig als auch beim Südwestsächsischen Tumorzentrum Zwickau eingeholt.

Bei der Tumorklassifikation wurde die 6. Auflage des TNM-Systems verwendet (Wittekind et al. 2002b).

3.2.1 Ermittlung des Resektionsabstandes

Der Abstand des Karzinoms zum Resektionsrand wurde dem Kommentar des DC-Pathos Berichtes entnommen, soweit dieser darin vermerkt war. Wurden Angaben im Rahmen eines Zweitberichtes nach Rücksprache mit den Chirurgen oder Besprechung des Falls im Tumorboard geändert, gingen diese nachträglich korrigierten Daten an Stelle der zuvor erwähnten in die Betrachtung ein.

Lag in den Berichten kein Kommentar vor, wurden die makroskopisch oder mikroskopisch erwähnten Abstände unter 0,5 cm mit den zuvor eingesandten Randschnitten oder den Nachresektionen der korrespondierenden Region addiert. Mikroskopische Angaben hatten hierbei eine größere Relevanz als makroskopische Angaben, weshalb im Falle des Vorliegens beider Angaben stets auf die Mikroskopischen zurückgegriffen wurde.

Der kleinste auftretende Abstand zum Absetzungsrand wurde als Resektionsabstand ausgewertet. Korrelierten Randschnitte oder Nachresektate nicht mit den kleinsten makro- oder mikroskopischen Angaben, wurde auch hier der kleinste Wert zur weiterführenden Betrachtung herangezogen.

Abbildung 1 stellt schematisch ein Beispiel für eine mögliche Anordnung der eingesandten Randschnitte dar.

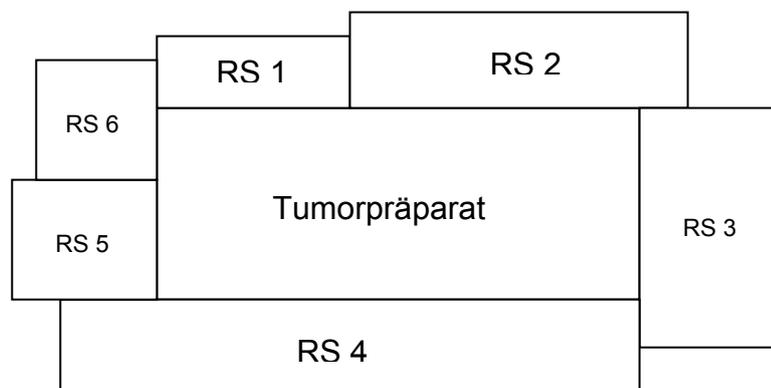


Abbildung 1: Tumorpräparat und angrenzende Randschnitte

In einigen Fällen enthielt die Probeentnahme ein Plattenepithelkarzinom, welches in der anschließenden Tumorentfernung im Hauptpräparat nicht mehr vorzufinden war. Da alle diese Hauptpräparate größer als 0,5 cm waren, wurden sie der Kategorie $\geq 0,5$ cm (ASR)/ ≥ 5 mm (mm) zugeordnet. Es wurde davon ausgegangen, dass das Karzinom bereits im Rahmen der Probeentnahme vollständig entfernt worden war.

Erreichte das Karzinom den Resektionsrand mikroskopisch an mindestens einer Stelle (R1-Klassifikation), wurde die Nachresektion, wenn sie größer als 0,5 cm war und keine Karzinomzellen enthielt, in die Kategorie $\geq 0,5$ cm (ASR)/ ≥ 5 mm (mm) eingeordnet.

Die Formulierung „knapp im Gesunden entfernt“ bedeutet, dass das Karzinom mit weniger als 1 mm Sicherheitsabstand reseziert wurde. In diesem Fall wurde es in die Kategorie ≤ 1 mm sortiert.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit bestand darin, uneindeutige Angaben wie „im gesunden entfernt“ oder fehlende numerische Angaben zum Resektionsabstand des Haupttumors zu ergänzen. Der Abstand der Karzinomzellen vom Resektatrand wurde mikroskopisch ausgemessen. Dazu wurden der dem Absetzungsrand am nächsten liegende Teil des Karzinom sowie der Rand des Präparates unter dem Mikroskop farbig markiert und anschließend mit Hilfe einer Millimeterskala ausgemessen. Dieser Abstand wurde mit dem kleinsten Randschnitt addiert und das daraus resultierende Ergebnis der entsprechenden Kategorie des Absetzungsrandes zugeordnet.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen mikroskopische Aufnahmen zur Bewertung von Resektionsabständen. Abbildung 2 stellt ein Plattenepithelkarzinom dar, welches im Gesunden entfernt wurde. Die Abmessung des Resektionsabstandes wurde dabei durch die Markierung gekennzeichnet. Abbildung 3 zeigt einen karzinominfilierten Resektionsrand.

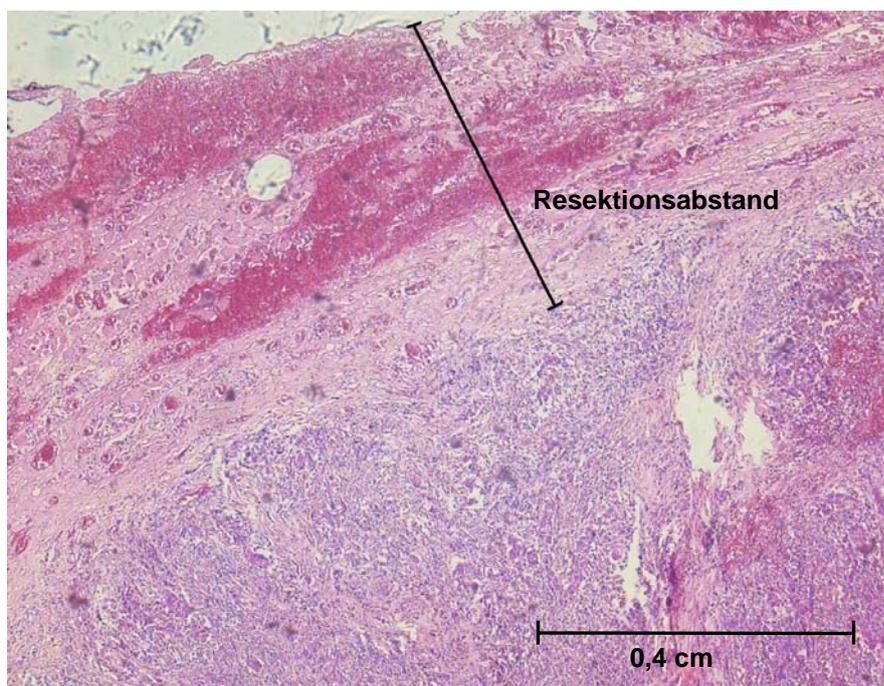


Abbildung 2: Resektionsabstand, HE, 100-fache Vergrößerung (eigene Aufnahme)

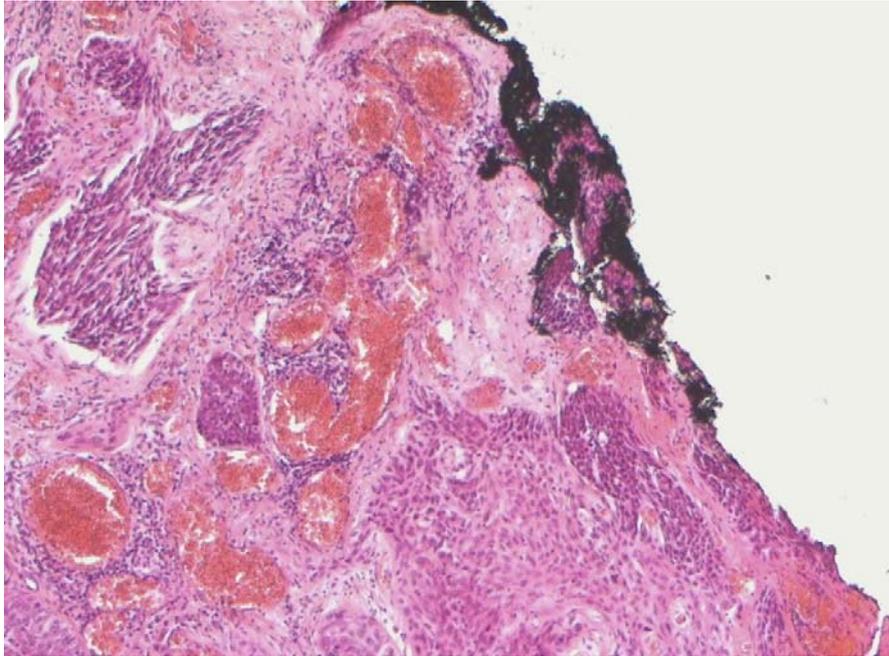


Abbildung 3: Karzinominfiltrierter Resektionsrand, HE, 100-fache Vergrößerung (eigene Aufnahme)

Lagen ausschließlich Randschnitte der Größe $\geq 0,4$ cm zusätzlich zu einem im gesunden entfernten Tumorstück vor, wurde davon ausgegangen, dass der Abstand des Absetzungsrandes zum Karzinom insgesamt $\geq 0,5$ cm betrug.

Wenn keine numerischen Angaben zum Absetzungsrand des Karzinoms gemacht wurden, dieser jedoch an einer Stelle randbildend war, wurde der Abstand des korrespondierenden Randschnittes, beziehungsweise der korrespondierenden Nachresektion als minimalster Abstand des Karzinoms von der Resektatgrenze gewertet. So wurde auch verfahren, wenn es kleinere Randschnitte oder Nachresektate gab, da an diesen Stellen im Hauptpräparat keine randinfiltrierenden Karzinomzellen vorhanden waren.

Gab es Differenzen zwischen dem Abstand des invasiven Karzinoms und einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN III) zum Resektatrand, wurde der geringere Abstand in die weitere Betrachtung einbezogen.

Die Nachresektate waren den Hauptpräparaten des Karzinoms häufig nicht eindeutig zuzuordnen. Das lag vor allem an der unterschiedlichen Bezeichnung der Präparate. So wurden beispielsweise die Schnellschnitte oder Nachresektionen entsprechend ihrer anatomischen Lage bezeichnet, etwa als Randschnitt vorderes Drittel der rechten Stimmlippe, vordere Kommissur, Randschnitt subglottisch links, oder Randschnitt weicher Gaumen. Die Ränder des Hauptresektates jedoch wurden entsprechend ihrer Lage zum Präparat benannt, so zum Beispiel als Resektionsrand lateral, ventral, dorsal oder tiefer Absetzungsrand. Deshalb war die Zuordnung häufig schwierig.

Die korrespondierenden Ränder waren in einigen Fällen nur durch Rücksprache mit dem Chirurgen eindeutig einander zuzuordnen.

Bei der Auswertung der Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom Resektionsabstand erfolgte die Aufteilung der Abstände in die folgenden Kategorien:

Tabelle 5: Kategorien des Resektionsabstandes (mm)

RR (mm)	Randbeschreibung: Abstand Resektionsrand zum Karzinom
Rand infiltriert	0 mm, Resektionsrand infiltriert
$RR \leq 1\text{ mm}$	> 0 mm bis $\leq 1\text{ mm}$
$RR \leq 2\text{ mm}$	> 1 mm bis $\leq 2\text{ mm}$
$RR \leq 3\text{ mm}$	> 2 mm bis $\leq 3\text{ mm}$
$RR \leq 4\text{ mm}$	> 3 mm bis $\leq 4\text{ mm}$
$RR < 5\text{ mm}$	> 4 mm bis $< 5\text{ mm}$
$RR \geq 5\text{ mm}$	$\geq 5\text{ mm}$

Tabelle 6: Kategorien des Resektionsabstandes (ASR)

ASR	Randbeschreibung: Abstand Resektionsrand zum Karzinom
Rand infiltriert	0 cm, Resektionsrand infiltriert
$RR < 0,5\text{ cm}$	> 0 cm bis $< 0,5\text{ cm}$
$RR \geq 0,5\text{ cm}$	$\geq 0,5\text{ cm}$

3.2.2 R-Klassifikation

Resektate, die mindestens an einer Stelle mikro- oder makroskopisch randbildende hochgradige intraepitheliale Neoplasien (SIN III) oder Carcinoma in situ enthielten, wurden als R1(is) klassifiziert. Mäßiggradige intraepitheliale Neoplasien (SIN II) oder niedriggradige intraepitheliale Neoplasien (SIN I) im Randbereich wurden als R0 klassifiziert. Als R1 wurden Resektate klassifiziert, welche an mindestens einem Rand mikroskopisch erkennbare Karzinomzellen aufwiesen.

3.2.3 Studienbezogene Arbeitsdefinition eines lokalen Rezidivs

Als lokale Rezidive wurden Plattenepithelkarzinome gleicher Entität gewertet, die an der zuvor therapierten Stelle auftraten. Lag der Primärtumor beispielsweise im Oropharynx, wurde der neue Tumor als lokales Rezidiv angesehen, wenn er ebenfalls im Oropharynx lokalisiert war und die gleiche Entität aufwies. Dabei wurde ein lokales Rezidiv lediglich bezüglich seiner Lokalisation als solches definiert. Das Zeitintervall zwischen dem Abschluss der Primärtherapie und dem Wiederauftreten der Erkrankung spielte keine Rolle.

3.2.4 Studienbezogene Arbeitsdefinition von Überlebensraten und posttherapeutischen Zeiträumen

Overall survival (OS): Overall survival bezeichnet die Gesamtüberlebensrate. Den Anfangsreferenzpunkt bei der Berechnung der Gesamtüberlebensrate stellte die letzte chirurgische Behandlung dar, das heißt die Karzinomresektion, beziehungsweise letzte lokale Nachresektion im Rahmen der Karzinomoperation. Als Endreferenzpunkt wurde der Tod des Patienten gewählt, unabhängig davon ob er karzinombedingt oder nicht karzinombedingt stattfand.

Disease-specific survival (DSS): Die krankheitsspezifische Überlebensrate wurde auf der Basis des Zeitraums zwischen dem letzten chirurgischen Eingriff (siehe OS) und des karzinombedingten Exitus ermittelt.

Disease-free survival (DFS): Zur Berechnung der rezidivfreien Überlebensrate wurde der Zeitraum zwischen dem letzten chirurgischen Eingriff (siehe OS) und der histologisch gesicherten Diagnose eines lokalen Rezidivs herangezogen. Dabei wurde das Eingangsdatum der Probeentnahme eines verdächtigen Befundes in der Pathologie verwendet.

Der *Beobachtungszeitraum* umfasste die Zeit der letzten Resektion im Gebiet des Primärtumors bis zum Exitus oder dem letzten wahrgenommenen Nachkontrolltermin. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 42 Monaten, der mediane Beobachtungszeitraum bei 41,1 Monaten.

Tabelle 7 stellt die Zeit bis zur Entstehung eines Rezidivs dar. Die Zeit ergibt sich aus der Resektion, beziehungsweise der letzten Nachresektion bei der chirurgischen Karzinomentfernung und der ersten eingesandten positiven Probeexzision des lokalen Rezidivs.

Tabelle 7: Rezidivfreie Zeit nach Primärtumorresektion

	Zeit [Monate]
Mittelwert	16,3
Standardfehler des Mittelwertes	2,3
Median	12,5
Standardabweichung	14,5
Minimum	1,5
Maximum	59,8

Tabelle 8 stellt die Anzahl der Rezidive dar, die in den ersten zwei Jahren nach der letzten karzinombedingten chirurgischen Intervention auftraten.

Tabelle 8: Häufigkeit lokaler Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre

	Anzahl	Häufigkeit [%]
Kein Rezidiv	8	20,0
Rezidiv	32	80,0
Gesamt	40	100,0

3.2.5 Postoperative Therapie

Angaben zur Indikation und Durchführung einer postoperativen Therapie sowie Informationen bezüglich der Art dieser Therapie wurden dem SAP entnommen. Dabei enthielt das SAP lediglich Daten zu den Patienten des Universitätsklinikums Leipzig.

Angaben bezüglich der postoperativen Therapie des Patientenkollektivs Zwickau wurden vom dortigen Südwestsächsischem Tumorzentrum übermittelt.

Tabelle 9: Häufigkeit postoperativer Therapie

	Anzahl	Häufigkeit [%]
postoperative Therapie gesamt	239	68,1
postoperative RT	93	26,5
postoperative RCT	146	41,6
keine postoperative Therapie	87	24,8
keine Angaben	25	7,1

3.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 20. Mittels deskriptiver Statistik wurden Häufigkeiten ermittelt, so zum Beispiel die Häufigkeiten von Primärtumorcharakteristika im Patientenkollektiv und Primärtumorlokalisationen, sowie die alters- und geschlechterspezifische Verteilung.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde der Einfluss therapierelevanter Variablen (Randstatus, Resektionsabstand, postoperative Therapie, lokales Rezidiv) auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate untersucht.

Zur Bestimmung der rezidivfreien Überlebensrate (DFS), der Gesamtüberlebensrate (OS) und der krankheitsspezifischen Überlebensrate (DSS) wurde die Kaplan-Meier-Methode (Überlebenszeitanalyse) angewandt. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das DFS, OS und DSS wurde mittels Log Rank-Test ermittelt.

Nach diesen univariaten Analysen erfolgte die multivariate Auswertung. Dabei wurde der Einfluss des Randstatus, beziehungsweise der Resektionsabstände, der postoperativen Therapie, der Lokalisation und des Alters auf das DFS, OS und DSS mittels Cox-Regression geprüft. Der Einfluss eines Rezidivs auf das OS und DSS wurde ebenfalls untersucht.

Die Nullhypothese lautete in jedem Fall, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Variablen und der lokalen Rezidiv- und Letalitätsrate gäbe. Signifikante Ergebnisse sollten diese Hypothese widerlegen. Als signifikant galten Werte $p \leq 0,05$. Lagen Werte $\leq 0,01$ vor, waren diese hoch signifikant, Werte $\leq 0,001$ galten als höchst signifikant.

Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. Rosolowski, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig.

4 Ergebnisse

4.1 Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

4.1.1 Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidivrate

In Tabelle 10 wurde der Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidivrate dargestellt. Der Rand wurde hier durch den betreffenden Pathologen den TNM-Richtlinien entsprechend klassifiziert. Da Patienten mit weniger als zwei Jahren Beobachtungszeit aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, ergab sich eine Fallzahl von 313. Hierbei gab es 40 lokale Rezidive.

Tabelle 10: Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidivrate

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
R0	35 12,5%	244 87,5%	279 100%
R1(is)	1 16,7%	5 83,3%	6 100%
R1	4 14,3%	24 85,7%	28 100%
Gesamt	40 12,8%	273 87,2%	313 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 1,000$).

4.1.2 Einfluss des Randstatus auf die Letalitätsrate

Die Klassifizierung des Resektionsrandes erfolgte, wie bereits bei Kapitel 4.1.1, den TNM-Richtlinien entsprechend. Die Tabelle 11 zeigt den Zusammenhang des Randstatus und der Letalitätsrate. Die Fallzahl lag hier bei 351. Es wurden insgesamt 122 Todesfälle beobachtet.

Tabelle 11: Einfluss des Randstatus auf die Letalitätsrate

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
R0	100 31,9%	213 68,1%	313 100%
R1(is)	3 42,9%	4 57,1%	7 100%
R1	19 61,3%	12 38,7%	31 100%
Gesamt	122 34,8%	229 65,2%	351 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch hoch signifikant ($p = 0,003$).

4.2 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

In diesem Abschnitt wurde der Zusammenhang zwischen dem Resektionsabstand und der lokalen Rezidiv- und Letalitätsrate untersucht. Der Einfluss des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate wurde zunächst millimetergenau geprüft. Anschließend wurde der Resektionsabstand in die ASR-Kategorien gegliedert. Hierbei wurde zwischen infiltrierten, schmalen ($< 0,5$ cm) und breiten Resektionsrändern ($\geq 0,5$ cm) unterschieden. Diese wurden erneut bezüglich ihres Einflusses auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate untersucht.

4.2.1 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate

Tabelle 12 stellt den Zusammenhang des Abstandes des Karzinoms vom Resektionsrand und der daraus resultierenden lokalen Rezidivrate dar. Hierbei fanden wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben nur Patienten Beachtung, welche mindestens zwei Jahre beobachtet wurden. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 313. Die Anzahl der lokalen Rezidive betrug 40.

Tabelle 12: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Rand infiltriert	4 13,8%	25 86,2%	29 100%
RR ≤ 1 mm	5 13,2%	33 86,8%	38 100%
RR ≤ 2 mm	5 13,5%	32 86,5%	37 100%
RR ≤ 3 mm	2 6,5%	29 93,5%	31 100%
RR ≤ 4 mm	5 20,8%	19 79,2%	24 100%
RR < 5 mm	1 20,0%	4 80,0%	5 100%
RR ≥ 5 mm	18 12,1%	131 87,9%	149 100%
Gesamt	40 12,8%	273 87,2%	313 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,833$).

4.2.2 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate

In Tabelle 13 wurde der Zusammenhang zwischen dem Resektionsabstand, zusammengefasst in infiltrierte, schmale ($< 0,5$ cm) und breitere Resektionsränder ($\geq 0,5$ cm) und der lokalen Rezidivrate dargestellt. Aus der Betrachtung wurden erneut Fälle mit einem Beobachtungszeitraum von weniger als zwei Jahren ausgeschlossen. Die Fallzahl betrug unter diesen Gesichtspunkten 313. Da diesem Kriterium nach kein Rezidiv ausgeschlossen wurde, lag die Anzahl der Rezidive bei 40.

Tabelle 13: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Rand infiltriert	4 13,8%	25 86,2%	29 100%
RR $< 0,5$ cm	18 13,3%	117 86,7%	135 100%
RR $\geq 0,5$ cm	18 12,1%	131 87,9%	149 100%
Gesamt	40 12,8%	273 87,2%	313 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,969$).

4.2.3 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalität

Der Tabelle 14 ist der Zusammenhang zwischen dem Resektionsabstand und der Letalitätsrate zu entnehmen. Die Anzahl der Fälle belief sich auf 351, da alle Fälle bewertet werden konnten. Es wurden 122 Todesfälle beobachtet.

Tabelle 14: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Rand infiltriert	18 56,2%	14 43,8%	32 100%
RR ≤ 1 mm	17 39,5%	26 60,5%	43 100%
RR ≤ 2 mm	17 41,5%	24 58,5%	41 100%
RR ≤ 3 mm	8 22,2%	28 77,8%	36 100%
RR ≤ 4 mm	11 40,7%	16 59,3%	27 100%
RR < 5 mm	1 20,0%	4 80,0%	5 100%
RR ≥ 5 mm	50 29,9%	117 70,1%	167 100%
Gesamt	122 34,8%	229 65,2%	351 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch signifikant ($p = 0,043$).

4.2.4 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate

In Tabelle 15 wird der Zusammenhang zwischen dem kategorisierten Resektionsabstand und der Letalitätsrate verdeutlicht. Die Einteilung des Resektionsrandes erfolgte entsprechend den in Kapitel 4.2.2 aufgeführten ASR-Kategorien. Die Fallzahl betrug 351, da kein Fall aus der Betrachtung ausgeschlossen wurde. Es gab 122 Todesfälle.

Tabelle 15: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Rand infiltriert	18 56,2%	14 43,8%	32 100%
RR < 0,5 cm	54 35,5%	98 64,5%	152 100%
RR ≥ 0,5 cm	50 29,9%	117 70,1%	167 100%
Gesamt	122 34,8%	229 65,2%	351 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch signifikant ($p = 0,016$).

4.3 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate in der glottischen Region

4.3.1 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region

Der Tabelle 16 ist der Einfluss des Resektionsabstandes (in Millimetern) auf die lokale Rezidivrate zu entnehmen. Dabei wurden ausschließlich Fälle der glottischen Region betrachtet. Patienten, die weniger als zwei Jahre zur Nachkontrolle erschienen, wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 65 und eine Rezidivanzahl von 14.

Tabelle 16: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Rand infiltriert	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
RR ≤ 1 mm	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
RR ≤ 2 mm	2 25,0%	6 75,0%	8 100%
RR ≤ 3 mm	1 20,0%	4 80,0%	5 100%
RR ≤ 4 mm	2 40,0%	3 60,0%	5 100%
RR < 5 mm	1 50,0%	1 50,0%	2 100%
RR ≥ 5 mm	4 12,1%	29 87,9%	33 100%
Gesamt	14 21,5%	51 78,5%	65 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,598$).

4.3.2 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region

Tabelle 17 zeigt den Einfluss des Resektionsabstandes, entsprechend der in Kapitel 4.2.2 gewählten Einteilung, auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region. Wie zuvor beschrieben, wurden Fälle mit weniger als zwei Jahren Beobachtungszeit ausgeschlossen. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 65 und eine Rezidivanzahl von 14.

Tabelle 17: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Rand infiltriert	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
RR < 0,5 cm	8 30,8%	18 69,2%	26 100%
RR ≥ 0,5 cm	4 12,1%	29 87,9%	33 100%
Gesamt	14 21,5%	51 78,5%	65 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,166$).

4.3.3 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region

In Tabelle 18 wird der Einfluss des Resektionsabstandes auf die Letalitätsrate dargestellt. Dabei wurde der Resektionsabstand in Millimetern angegeben und lediglich die glottische Region betrachtet. Demzufolge belief sich die Fallzahl auf 74, die Anzahl der Todesfälle auf 22.

Tabelle 18: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Rand infiltriert	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
RR ≤ 1 mm	3 42,9%	4 57,1%	7 100%
RR ≤ 2 mm	4 44,4%	5 55,6%	9 100%
RR ≤ 3 mm	1 14,3%	6 85,7%	7 100%
RR ≤ 4 mm	3 42,9%	4 57,1%	7 100%
RR < 5 mm	0 0,0%	2 100,0%	2 100%
RR ≥ 5 mm	9 25,0%	27 75,0%	36 100%
Gesamt	22 29,7%	52 70,3%	74 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,689$).

4.3.4 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region

Tabelle 19 zeigt den Einfluss des Resektionsabstandes, nach der unter 4.2.2 beschriebenen Einteilung, auf die Letalitätsrate. Aufgrund der alleinigen Betrachtung der glottischen Region belief sich die Fallzahl auf 74, die Anzahl der Todesfälle auf 22.

Tabelle 19: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Rand infiltriert	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
RR < 0,5 cm	11 34,4%	21 65,6%	32 100%
RR ≥ 0,5 cm	9 25,0%	27 75,0%	36 100%
Gesamt	22 29,7%	52 70,3%	74 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch nicht signifikant ($p = 0,745$).

4.4 Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

Bei der Betrachtung des Einflusses der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate wurden R1(is) und R1 zu R positiv zusammengefasst.

4.4.1 Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate

Tabelle 20 stellt den Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate dar. Bei 21 Patienten lagen keine Angaben bezüglich der postoperativen Therapie vor. Einer dieser Patienten wies ein Rezidiv auf. Patienten, die weniger als zwei Jahre zur Beobachtung erschienen, wurden ebenfalls aus der Bewertung ausgeschlossen. Folglich wurden 292 Fälle untersucht, wovon 39 ein lokales Rezidiv aufwiesen.

Tabelle 20: Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
Keine pRT/pRCT	20 27,8%	52 72,2%	72 100%
pRT/pRCT	19 8,6%	201 91,4%	220 100%
Gesamt	39 13,4%	253 86,6%	292 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 21 stellt den Zusammenhang zwischen der lokalen Rezidivrate und der postoperativen Therapie, unter Anbetracht des Randstatus, dar. Die Ausschlusskriterien entsprachen den oben genannten. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 292 und eine lokale Rezidivanzahl von 39.

Tabelle 21: Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate beim Vergleich von R0 und R positiv

	Rezidiv	Kein Rezidiv	Gesamt
R0 mit pRT/pRCT	16 8,3%	177 91,7%	193 100%
R0 ohne pRT/pRCT	18 26,5%	50 73,5%	68 100%
R positiv mit pRT/pRCT	3 11,1%	24 88,9%	27 100%
R positiv ohne pRT/pRCT	2 50,0%	2 50,0%	4 100%
Gesamt	39 13,4%	253 86,6%	292 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch höchst signifikant ($p = 0,001$).

4.4.2 Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate

Tabelle 22 zeigt den Zusammenhang zwischen postoperativer Therapie und Letalitätsrate. Wie bereits unter Punkt 4.4.1 aufgeführt, wurden Fälle, bei denen keine Angaben bezüglich der postoperativen Therapie vorlagen, aus der Bewertung ausgeschlossen. Von den 326 untersuchten Patienten verstarben 113.

Tabelle 22: Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Keine pRT/pRCT	21 24,1%	66 75,9%	87 100%
pRT/pRCT	92 38,5%	147 61,5%	239 100%
Gesamt	113 34,7%	213 65,3%	326 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch signifikant ($p = 0,018$).

Tabelle 23 zeigt den Einfluss einer postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate unter Anbetracht des Randstatus. Die Ausschlusskriterien dieses Tests entsprachen den in diesem Kapitel bereits aufgeführten Kriterien. Die Fallzahl belief sich erneut auf 326, die Anzahl der Todesfälle auf 113.

Tabelle 23: Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate beim Vergleich von R0 und R positiv

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
R0 mit pRT/pRCT	73 34,9%	136 65,1%	209 100%
R0 ohne pRT/pRCT	19 23,2%	63 76,8%	82 100%
R positiv mit pRT/pRCT	19 65,5%	10 34,5%	29 100%
R positiv ohne pRT/pRCT	2 33,3%	4 66,7%	6 100%
Gesamt	113 34,7%	213 65,3%	326 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch höchst signifikant ($p = 0,001$).

4.5 Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate

Tabelle 24 stellt den Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und der Letalitätsrate dar. Dabei gab es 122 Todesfälle bei einer Fallzahl von 351.

Tabelle 24: Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate

	Exitus	Kein Exitus	Gesamt
Kein Rezidiv	101 32,5%	210 67,5%	311 100%
Rezidiv	21 52,5%	19 47,5%	40 100%
Gesamt	122 34,8%	229 65,2%	351 100%

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests war statistisch signifikant ($p = 0,014$).

4.6 Rezidivfreie Überlebensrate (DFS)

Abbildung 4 stellt die Entwicklung der rezidivfreien Überlebensrate (DFS) in Abhängigkeit von der Zeit dar. Sie veranschaulicht das in Tabelle 25 dargestellte 2- und 5-Jahres-DFS. Ermittelt wurden diese Überlebensraten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Bei 351 Fällen lagen 40 Rezidive vor, 311 Fälle wurden zensiert.

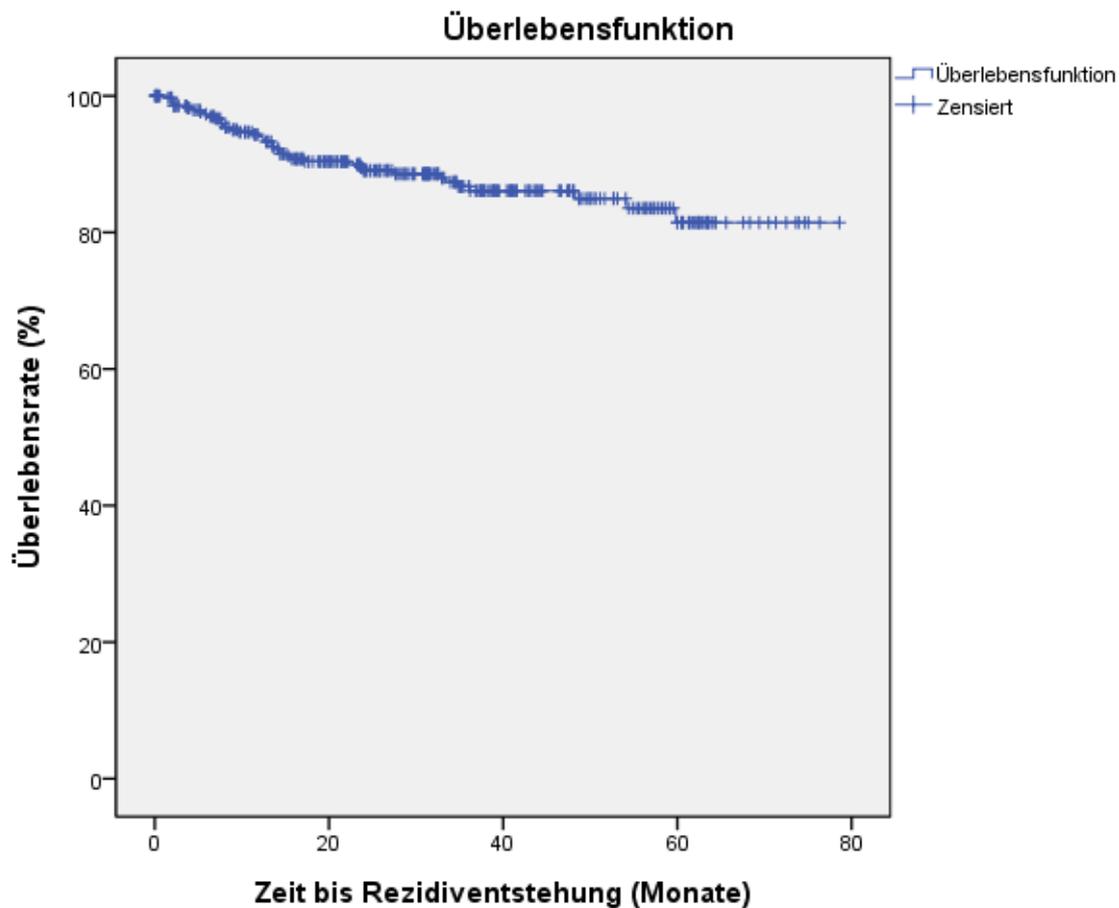


Abbildung 4: Rezidivfreie Überlebensrate über einen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten

Tabelle 25: Rezidivfreie Überlebensraten

	Häufigkeit
2-Jahres-DFS	89,1% ± 3,5%
5-Jahres-DFS	81,4% ± 6,7%

4.6.1 Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate

In Tabelle 26 werden die Einflüsse auf die rezidivfreie Überlebensrate dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf einer univariaten Analyse dieser Einflussfaktoren. Im

Gegensatz zu dem in den Kapiteln 4.1-4.5 angewandten Chi-Quadrat-Test berücksichtigt der Log Rank-Test die zeitliche Komponente. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind der Tabelle 26 zu entnehmen.

Tabelle 26: Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate (univariat: Log Rank)

Einflussfaktor	2-Jahres-DFS	5-Jahres-DFS	Signifikanz p
Randstatus (R0, R1(is), R1)	→	→	0,745
Resektionsabstand (mm)	→	→	0,822
ASR (RR infiltriert, RR < 0,5 cm, RR ≥ 0,5 cm)	→	→	0,871
pRT/pRCT (nein/ja)	↑	↑	0,000***
Lokalisation (Glottis/ Lokalisationen außer Glottis)	↑	↑	0,019*

* signifikant
 *** höchst signifikant
 ↑ ansteigend
 → keine signifikante Veränderung

Die entsprechenden graphischen Darstellungen sind den Abbildungen 7-11 des Anhangs 2 zu entnehmen.

Tabelle 27 zeigt die Einflüsse auf die rezidivfreie Überlebensrate. Diese wurden mittels multivariater Analyse ausgewertet. Analog zum Log Rank-Test berücksichtigt auch die hier angewandte Cox-Regression die zeitliche Komponente.

Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate (multivariat: Cox-Regression)

(p = 0,001***) ¹	Randstatus	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,175	0,002**	0,900	0,634
Exp(B)	1,428	0,264	1,057	0,992
(p = 0,002**) ¹	Resektionsabstand (mm)	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,606	0,002**	0,895	0,662
Exp(B)	0,963	0,275	1,059	0,992
(p = 0,002**) ¹	ASR	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,526	0,002**	0,885	0,668
Exp(B)	0,848	0,274	1,065	0,992

** hoch signifikant
 *** höchst signifikant
 1 Signifikanz Gesamtmodell
 2 Signifikanz Faktor
 Exp(B): Regressionskoeffizient bzw. β-Wert
 Lokalisation: Glottis/alle Lokalisationen außerhalb der Glottis

4.7 Gesamtüberlebensrate (OS)

Abbildung 5 stellt die Entwicklung der Gesamtüberlebensrate (OS) in Abhängigkeit von der Zeit dar. Sie veranschaulicht das in Tabelle 28 dargestellte 2- und 5-Jahres-OS. Ermittelt wurden diese Überlebensraten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Das Ereignis Exitus wurde hier unabhängig von der Todesursache betrachtet. Diese Ereignisse (n=122) wurden zur Ermittlung der Gesamtüberlebensrate herangezogen, während 229 Fälle zensiert wurden.

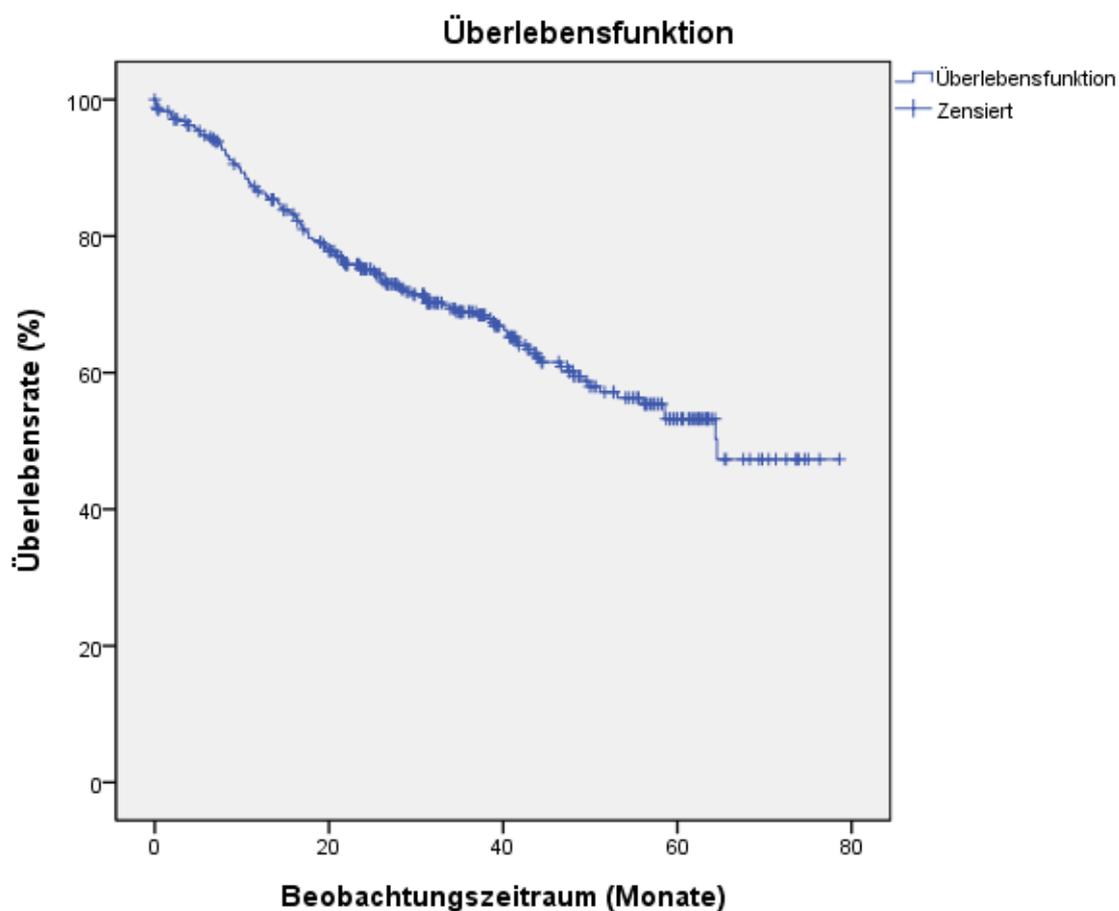


Abbildung 5: Gesamtüberlebensrate über einen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten

Tabelle 28: Gesamtüberlebensraten

	Häufigkeit
2-Jahres-OS	75,2% ± 4,7%
5-Jahres-OS	53,2% ± 7,1%

4.7.1 Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate

In Tabelle 29 werden die Einflüsse auf die Gesamtüberlebensrate dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf einer univariaten Analyse dieser Einflussfaktoren. Im Gegensatz zu dem in den Kapiteln 4.1-4.5 angewandten Chi-Quadrat-Test berücksichtigt der Log Rank-Test die zeitliche Komponente. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind der Tabelle 29 zu entnehmen.

Tabelle 29: Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate (univariat: Log Rank)

Einflussfaktor	2-Jahres-OS	5-Jahres-OS	Signifikanz p
Randstatus (R0, R1(is), R1)	↓	↓	0,001***
Resektionsabstand (mm)	→	→	0,066
ASR (RR infiltriert, RR < 0,5 cm, RR ≥ 0,5 cm)	↑	↑	0,020*
pRT/pRCT (nein/ja)	→	→	0,072
Lokalisation (Glottis/ Lokalisationen außer Glottis)	→	→	0,367
Rezidiv (nein/ja)	→	→	0,094

- * signifikant
- *** höchst signifikant
- ↑ ansteigend
- ↓ absinkend
- keine signifikante Veränderung

Die entsprechenden graphischen Darstellungen sind den Abbildungen 12-17 des Anhangs 2 zu entnehmen.

Tabelle 30 zeigt die Einflüsse auf die Gesamtüberlebensrate. Diese wurden mittels multivariater Analyse ausgewertet. Analog zum Log Rank-Test berücksichtigt auch die hier angewandte Cox-Regression die zeitliche Komponente.

Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate (multivariat: Cox-Regression)

$(p < 0,001^{***})^1$	Randstatus	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p^2	< 0,001***	0,093	0,525	0,187
Exp(B)	1,591	1,754	0,807	1,014
$(p = 0,041^*)^1$	Resektionsabstand (mm)	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p^2	0,042*	0,070	0,556	0,125
Exp(B)	0,918	1,830	0,820	1,016
$(p = 0,044^*)^1$	ASR	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p^2	0,047*	0,071	0,543	0,145
Exp(B)	0,751	1,835	0,813	1,015
$(p = 0,032^*)^1$	Rezidiv	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p^2	0,018*	0,020*	0,560	0,116
Exp(B)	1,853	2,230	0,823	1,017

* signifikant

*** höchst signifikant

1 Signifikanz Gesamtmodell

2 Signifikanz Faktor

Exp(B): Regressionskoeffizient bzw. β -Wert

Lokalisation: Glottis/alle Lokalisationen außerhalb der Glottis

4.8 Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)

Abbildung 6 stellt die Entwicklung der krankheitsspezifischen Überlebensrate (DSS) in Abhängigkeit von der Zeit dar. Sie veranschaulicht das in Tabelle 31 dargestellte 2- und 5-Jahres-DSS. Ermittelt wurden diese Überlebensraten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Dabei lagen 42 Ereignisse im Sinne eines karzinombedingten Todes vor. Diese wurden zur Ermittlung der krankheitsspezifischen Überlebensrate herangezogen, während 309 Fälle zensiert wurden.

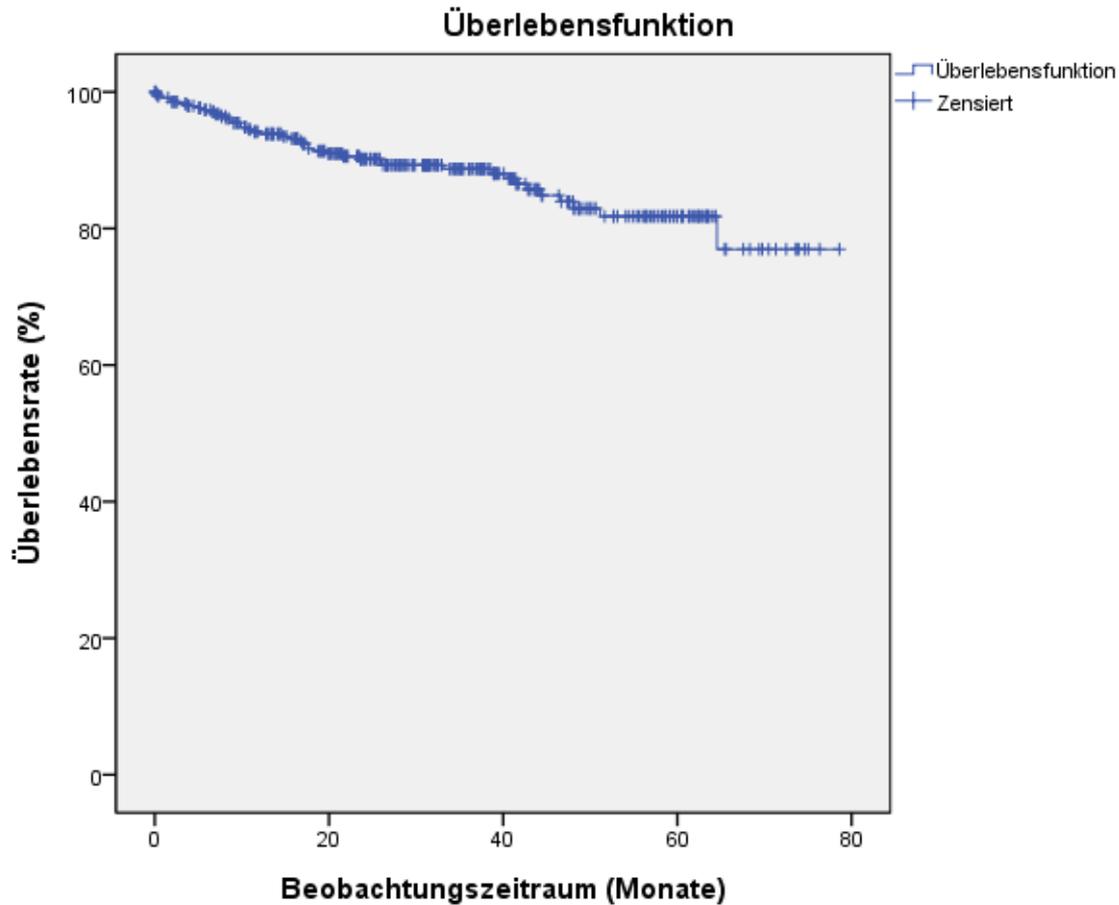


Abbildung 6: Krankheitsspezifische Überlebensrate über einen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten

Tabelle 31: krankheitsspezifische Überlebensraten

	Häufigkeit
2-Jahres-DSS	90,2% ± 3,3%
5-Jahres-DSS	81,8% ± 5,9%

4.8.1 Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate

In Tabelle 32 werden die Einflüsse auf die krankheitsspezifische Überlebensrate dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf einer univariaten Analyse dieser Einflussfaktoren. Im Gegensatz zu dem in den Kapiteln 4.1-4.5 angewandten Chi-Quadrat-Test berücksichtigt der Log Rank-Test die zeitliche Komponente. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind der Tabelle 32 zu entnehmen.

Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate (univariat: Log Rank)

Einflussfaktor	2-Jahres-DSS	5-Jahres-DSS	Signifikanz p
Randstatus (R0, R1(is), R1)	→	→	0,502
Resektionsabstand (mm)	→	→	0,871
ASR (RR infiltriert, RR < 0,5 cm, RR ≥ 0,5 cm)	→	→	0,808
pRT/pRCT (nein/ja)	→	→	0,703
Lokalisation (Glottis/ Lokalisationen außer Glottis)	→	→	0,463
Rezidiv (nein/ja)	↓	↓	0,023*

* signifikant
↓ absinkend
→ keine signifikante Veränderung

Die entsprechenden graphischen Darstellungen sind den Abbildungen 18-23 des Anhangs 2 zu entnehmen.

Die Tabelle 33 zeigt die Einflüsse auf die krankheitsspezifische Überlebensrate. Diese wurden mittels multivariater Analyse ausgewertet. Analog zum Log Rank-Test berücksichtigt auch die hier angewandte Cox-Regression die zeitliche Komponente.

Tabelle 33: Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS) (multivariat: Cox-Regression)

(p = 0,645) ¹	Randstatus	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,159	0,935	0,767	0,675
Exp(B)	1,404	0,959	1,182	0,992
(p = 0,976) ¹	Resektionsabstand (mm)	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,810	0,982	0,756	0,689
Exp(B)	1,018	1,012	1,189	0,993
(p = 0,971) ¹	ASR	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,740	0,995	0,753	0,711
Exp(B)	0,920	0,997	1,192	0,993
(p = 0,140) ¹	Rezidiv	pRT/pRCT	Lokalisation	Alter
Signifikanz p ²	0,013*	0,588	0,792	0,828
Exp(B)	2,641	1,337	1,162	0,996

* signifikant
¹ Signifikanz Gesamtmodell
² Signifikanz Faktor
Exp(B): Regressionskoeffizient bzw. β -Wert
Lokalisation: Glottis/alle Lokalisationen außerhalb der Glottis

5 Diskussion

Das Ziel der kurativen chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ist es, den Tumor vollständig zu entfernen und zugleich freie Resektionsränder sicherzustellen (Batsakis 1988; Jäckel et al. 2007a; Pfreundner et al. 2000; Preuss et al. 2007). Entstehen Rezidive aufgrund mikroskopisch residueller Erkrankungen im Randbereich, verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten signifikant (Eiband et al. 1989; Gallo et al. 2004; Gallo et al. 2005; Gleich et al. 2004; González-García et al. 2009; Laccourreye et al. 1999; Sessions et al. 2005; Slootweg et al. 2002; Wenig und Berry 1995). Lokale Rezidive sind ein wesentlicher Grund für die Morbidität und Mortalität von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Vikram et al. 1984). Begründet wird dies von Gleich et al. (2004) mit der geringen Heilungsrate der Salvage-Therapie. Bei der Resektion von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich muss immer ein Kompromiss gefunden werden zwischen einer gewebeschonenden minimalen Resektion zum Funktionserhalt der entsprechenden Organe und einer Sicherstellung von Tumorfreiheit (Karatzanis et al. 2010a; Sigston et al. 2006). Der Chirurg muss also bei der Entscheidung über das Ausmaß des zu entfernenden Gewebes zwischen der Tumorkontrolle und der perioperativen, der funktionellen und ästhetischen Morbidität und Mortalität der Operation abwägen (Upile et al. 2007).

Bislang existiert keine einheitliche Definition eines adäquaten Abstandes zum Resektionsrand. Ebenso fehlen in der Literatur Richtlinien bezüglich eines sinnvollen Sicherheitsabstandes (Batsakis 1988; Beitler et al. 1998; McMahon et al. 2003; Meier et al. 2005). Angaben dazu werden von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert (Ansarin et al. 2009; Beitler et al. 1998; Bradford et al. 1996; Brøndbo et al. 2007; Gallo et al. 2002; Laccourreye et al. 2000; Peretti et al. 2004; Suen et al. 1980; Thabet et al. 2000). Einigkeit besteht jedoch darüber, dass es keinen einheitlichen Sicherheitsabstand für alle Gebiete des Kopf-Hals-Bereiches geben kann, da dieser Abstand maßgeblich abhängig von der jeweiligen Lokalisation ist (Batsakis 1999; Gallo et al. 2004; Wenig und Berry 1995). Blanch et al. (2007) machten die Ausdehnung des Resektionsrandes außerdem abhängig von der Methode mit der ein Karzinom reseziert wird. So postulierten sie, dass ein großer tumorfreier Resektionsrand bei der TLM (Transorale Laser-Mikrochirurgie) unüblich ist, da diese Methode den Erhalt von möglichst viel gesundem Gewebe anstrebt. Die Verwendung eines Mikroskops und die unterstützende Beurteilung von Schnellschnittresektaten erlauben dabei geringe Resektionsränder. Die

TLM-Methode zielt darauf ab, die Funktion des Organs zu erhalten und eine frühzeitige Genesung des Patienten zu ermöglichen (Blanch et al. 2007).

Bei einigen Patienten ist eine vollständige Tumorresektion nicht möglich (Gallo et al. 2004). In diesen Fällen gibt es zahlreiche andere Therapieansätze. Dazu gehören engmaschige Nachkontrollen, Nachresektionen und postoperative Therapieansätze wie Radiatio oder Radiochemotherapie (McMahon et al. 2003). Die postoperative Therapie soll die mikroskopischen residuellen Karzinomzellen vernichten und so die schlechte Prognose verbessern, welche mit infiltrierten Resektionsrändern einhergeht (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000).

5.1 Patienten

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

Patienten, die bereits präoperativ therapiert wurden (OP, Radiatio, RCT, Chemotherapie), wurden nicht in die Studie aufgenommen. Dies kann damit begründet werden, dass sowohl Bestrahlung als auch Tumorresektion lokale Veränderungen im Gewebe, wie etwa lokale Vernarbungen und eine gestörte Wundheilung verursachen und veränderte Ausgangsbedingungen für die Operation schaffen. So ist beispielsweise die intraoperative Unterscheidung zwischen gesundem umgebenden Gewebe und Tumorgewebe nach einer Bestrahlung erschwert, da der Tumor bei Bestrahlung nicht konzentrisch schrumpft. Folglich befinden sich bei Residualkarzinomen kleine Tumoringeln im gesamten ehemaligen Tumorgebiet und möglicherweise darüber hinaus (Schröder 2007; Steiner et al. 2004). Radiatio induzierte Veränderungen des umgebenden Gewebes erschweren zusätzlich sowohl die klinische als auch die histologische Festlegung der Tumorausdehnung (Holsinger et al. 2010). Des Weiteren hat die Radiotherapie einen negativen Effekt auf die Wundheilung, was bei einer Operation erhebliche Probleme verursachen kann (Moore 1984). Diese Therapiefolgen machen einen Vergleich mit nicht vorbehandelten Patienten unmöglich.

Die Patienten dieser Studie wurden mindestens 24 Monate beobachtet. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 42 Monaten, die mittlere Beobachtungszeit bei 41,1 Monaten. Bei der Beurteilung der lokalen Rezidivrate wurden Patienten, welche weniger als 24 Monate Beobachtungszeit aufwiesen, aus der weiteren Untersuchung

ausgeschlossen. Eine Ausnahme stellten Fälle dar, in denen ein lokales Rezidiv in weniger als 24 Monaten nach Abschluss der Therapie auftrat. Dieser Beobachtungszeitraum sowie das eben genannte Ausschlusskriterium wurden auf der Grundlage von Literaturangaben gewählt, nach der die Mehrzahl (72-100%) der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre entsteht (Amdur et al. 1989; Blanch et al. 2007; Eckel 1993; Huang et al. 1992a; Jäckel et al. 2007a; Lee 1974; Vikram et al. 1984). Das Ergebnis der vorliegenden Studie deckt sich mit dem Ergebnis der zuvor genannten Autoren. Hier entstanden 80% der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre. Aus diesem Grund, so Goodwin (2000), ist die Kontrolle der Erkrankung nach zwei Jahren ein wichtiger Richtwert für die Wirksamkeit der Therapie. Die Beurteilung des DFS, OS und DSS erfolgte deshalb auch zu diesem Zeitpunkt. Der Erfolg der Therapie wird laut Büttner und Thomas (2003) darüber hinaus anhand der 5-Jahres-Überlebensrate gemessen, da der Tod nach diesem Zeitpunkt selten eine direkte Auswirkung des Tumors darstellt.

Die Definition der Zeiträume erfolgte in Anlehnung an vorangegangene Studien mehrerer Autoren (Rich et al. 2009, Sessions et al. 2003, Gallo et al. 2004, Gallo et al. 2005). Bei der Berechnung des OS, DSS und DFS wurde in allen Fällen der letzte chirurgische Eingriff als Anfangsreferenzpunkt des untersuchten Zeitraumes gewählt. Das Ereignis, welches den Endpunkt des Beobachtungszeitraumes darstellte war jedoch unterschiedlich. So wurde beim OS der Tod des Patienten unabhängig von der Todesursache als Endpunkt definiert. Der karzinombedingte Exitus wurde als Ereignis bei der Berechnung des DSS herangezogen. In ihrer Analyse wählten Rich et al. (2009) und Sessions et al. (2003) die gleichen Ereignisse als Anfangs- und Endreferenzpunkt bezüglich des OS und DSS. Für die Berechnung des DFS dagegen stellte die erste Probeentnahme, die nachweislich ein Rezidiv zeigte, dieses Ereignis dar. Gallo et al. (2004, 2005) definierten das OS und DFS wie die vorliegende Studie. Auch weitere Autoren wählten in ihren Studien eine Definition der Zeiträume, die mit der in dieser Arbeit verwendeten übereinstimmt (Ansarin et al. 2009; Bastit et al. 2001; Chen et al. 1987, Karatzanis et al. 2010a, Karatzanis et al. 2010b, Peretti et al. 2004).

Die mittlere Zeit bis zur lokalen Rezidiventstehung betrug in der vorliegenden Studie 16,3 Monate. Der Medianwert lag bei 12,5 Monaten. Dabei entstand das erste Rezidiv nach 1,5 Monaten, das letzte Rezidiv nach 59,8 Monaten. Jäckel et al. (2007a) und Sessions et al. (2003) fanden mit 11,6 Monaten und 1,1 Jahren eine vergleichbare mediane Zeit bis zur Rezidiventstehung vor.

Andere Autoren wiesen in ihren Studien eine längere (21 Monate) (Crespo et al. 2006) oder geringere (8,8 Monate bei Rpositiv; 10,1 Monate bei R0) mittlere rezidivfreie Zeit nach (Suen et al. 1980). Dieser Unterschied kann durch die verschiedenen Lokalisationen erklärt werden.

Das mittlere Alter entsprach mit 60 Jahren (36-87 Jahre) der durchschnittlichen Altersverteilung von Kopf-Hals-Karzinomen (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000; Devineni et al. 1991; Gallo et al. 2004; Gallo et al. 2005; González-García et al. 2009; Huang et al. 1992a; Iro et al. 1998; Jäckel et al. 2007a; Kraus et al. 1993; Muriel et al. 2001).

Auch die geschlechterspezifische Verteilung wies das bekannte Verteilungsmuster auf (Männer: 86,9%, Frauen: 13,1%) (Bastit et al. 2001; Gallo et al. 2004; Gallo et al. 2005; González-García et al. 2009; Mirimanoff et al. 1985; Psychogios et al. 2011; Rich et al. 2009; Sessions et al. 2003).

5.2 Methoden

Lagen bei der Ausmessung der mikroskopischen Resektionsabstände gleichzeitig ein invasives Karzinom und eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN III) vor, wurde der geringere Abstand vom Resektionsrand zur Auswertung herangezogen. Das erfolgte unabhängig davon, welche der beiden Neoplasieformen den geringeren Abstand aufwies. Dieses Vorgehen basiert auf den Angaben mehrerer Autoren, nach denen prämaligne Veränderungen wie z.B. schwere Dysplasien und Carcinoma in situ im Resektionsrand die gleiche, massive biologische Signifikanz besitzen wie mikroinvasive Karzinome (Batsakis 1999; Upile et al. 2007). Daher rufen sie ähnliche lokale Rezidivraten sowie eine gesteigerte Mortalität hervor (Looser et al. 1978).

Des Weiteren wurden Resektionsränder ohne invasive Karzinome oder SIN III im Resektionsrand als R0-Resektionen klassifiziert, unabhängig davon, wie viele Nachresektionen bis zum Erreichen dieses Randstatus notwendig waren. Das beschriebene Vorgehen basiert auf den Resultaten von Karatzanis et al. (2010a, 2010b), welche in ihren Studien den Einfluss des Randstatus im Hinblick auf die lokale Kontrolle und das Überleben untersuchten. Dabei unterschieden sie unter anderem zwischen jenen Patienten mit negativen Resektionsrändern nach erster Resektion, sowie jenen mit negativen Rändern nach multiplen chirurgischen Verfahren. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten und lokalen Kontrollen beider Gruppen.

Bei dem Vergleich der Therapieergebnisse in Bezug auf die lokalen Rezidivraten bestand die Schwierigkeit, dass keine einheitliche Definition von lokalen Rezidiven und Zweitkarzinomen existiert. González-García et al. stießen bereits 2009 auf dieses Problem. Dies führt, so die Autoren, zu einer variierenden Häufigkeit beider Ausprägungen in der Literatur. In der vorliegenden Arbeit wurde der Begriff „lokales Rezidiv“ wie bereits in Kapitel 1.2 erläutert definiert. Chen et al. (1987) definierten lokale Rezidive ausschließlich nach deren Lokalisation. Karatzanis et al. (2010b) verwendeten ähnliche Kriterien für ihre Definition wie die vorliegende Studie. Ihnen folgend entsprechen lokale Rezidive invasiven Karzinomen, die nach Therapieende an der gleichen anatomischen Stelle auftreten wie der Primärtumor.

Bei der Bewertung der Therapie wird häufig Bezug auf die lokoregionale Kontrollrate genommen (Bastit et al. 2001; Bradford et al. 1996; Devineni et al. 1991; Sessions et al. 2003). Deshalb sind die Ergebnisse dieser Studie, welche sich ausschließlich auf die lokale Rezidivrate bezieht, mit vielen Studien ähnlichen Inhalts nicht vergleichbar. Bei der Bewertung des Einflusses des Resektionsabstandes auf das onkologische Ergebnis, wurde der Resektionsabstand der Vergleichbarkeit wegen unter anderem zu der in der Literatur häufiger verwendeten Einteilung zusammengefasst (Rand infiltriert, $RR < 0,5$ cm, $RR \geq 0,5$ cm) (Bastit et al. 2001; McMahon et al. 2003; Sessions et al. 2003). Ein weiterer Grund für diese Einteilung stellt das Erreichen statistisch aussagekräftiger Fallzahlen dar, welche bei einer millimetergenauen Einteilung selten zustande kamen.

5.3 Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

Bezogen auf die lokale Rezidivrate war den Ergebnissen dieser Studie kein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$) zwischen Patienten mit R0, R1(is) oder R1-Resektionen zu entnehmen. All diese Patienten wiesen eine ähnliche lokale Rezidivrate auf.

Vergleichbare Ergebnisse waren auch bei der Studie von Suen et al. (1980) zu finden. Ein positiver Resektionsrand wies keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Rezidivrate auf ($p = 0,30$). Auch Kraus et al. (1993) gelang es nicht, in ihrer Studie über Zungenrundkarzinome einen signifikanten Unterschied zwischen positiven und negativen Resektionsrändern bezüglich der lokalen Rezidivrate festzustellen. Gallo et al. (2004, 2005) konnten bezüglich der lokalen Rezidivrate im Larynx analog zu den vorliegenden Ergebnissen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,07$) zwischen invasiven Karzinomen im Resektionsrand oder Dysplasieinfiltration des Resektionsrandes nachweisen.

Beim Vergleich der beiden eben genannten Randstatus mit einem freien Resektionsrand stellten sie jedoch eine erhebliche Steigerung der Rezidivrate um 16,4% fest. Dabei wies ein freier Resektionsrand eine signifikant niedrigere Rezidivrate als ein mit invasivem Karzinom oder Dysplasie infiltrierter Resektionsrand auf ($p = 0,002$). Vergleicht man beide Studien mit der hier vorliegenden, dürfen die unterschiedlichen Definitionen von positiven und negativen Resektionsrändern nicht außer Acht gelassen werden. Diese abweichenden Definitionen können einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Bewertung des Einflusses des Randstatus auf die lokale Rezidivrate darstellen. Die Aussage von Gallo et al. bezüglich des signifikanten Einflusses des Randstatus deckt sich mit den Erkenntnissen von Mirimanoff et al. (1985). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wiesen sie einen signifikant positiven Einfluss eines freien Resektionsrandes auf die lokale Kontrolle nach. Auch Karatzanis et al. (2010a, 2010b) konnten einen signifikanten Unterschied zwischen positiven und negativen Resektionsrändern bezüglich der lokalen Kontrolle feststellen. Dabei untersuchten sie lediglich Larynxkarzinome und unterschieden im Hinblick auf positive Resektionsränder nicht zwischen invasiven Karzinomen und SIN III im Resektionsrand.

Allgemein garantiert, wie Gallo et al. 2004 postulierten, eine R0-Resektion keine lokale Kontrolle der Erkrankung. Auch Bauer et al. (1975) gaben zu bedenken, dass ein negativer Resektionsrand eine lokale Rezidivfreiheit nicht garantiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die Ursache dafür sahen Gallo et al. (2004) darin, dass freie Resektionsränder das Vorhandensein von residuellen Tumorzellen im unresezierten 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. Außerdem könne man die prognostische Bedeutung von Resektionsrändern nicht losgelöst von anderen Faktoren betrachten. Auch Batsakis (1999) postulierte, dass die lokale Kontrolle nicht nur von einem negativen Resektionsrand, sondern auch von anderen Faktoren, wie beispielsweise dem Tumorstadium abhängig sei. Da sowohl das Tumorstadium als auch die Infiltration von Lymphknoten, die vaskuläre und perineurale Invasion nicht Inhalt dieser Studie waren, ist ein Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse nicht auszuschließen.

Aber auch 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 (1999) teilte diese Annahme. Eine weitere mögliche Ursache sah er darin, dass eine postoperative Vernarbung die verbleibenden Tumorzellen lebensunfähig hinterlässt.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit invasiver Karzinome und Dysplasien im Resektionsrand gaben Gallo et al. (2005) zu bedenken, dass sie die gleiche prognostische Bedeutung bezüglich der Rezidivrate vorweisen. Das bedeutet, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Rezidiventstehung nicht signifikant unterscheidet. Rezidive entwickeln sich, so die Autoren, jedoch eher bei Patienten mit invasivem Karzinom im Resektionsrand. Gallo et al. (2005) führten dies darauf zurück, dass sowohl die Dysplasien als auch die invasiven Karzinome im Rand Ausprägungen der gleichen Erkrankung, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten darstellen. Auch Beitler et al. (1998) betrachteten Carcinoma in situ-Infiltrationen im Resektionsrand als einen Risikofaktor für eine gesteigerte lokale Rezidivrate.

Betrachtet man den Einfluss des Randstatus auf die Letalitätsrate, so war ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$) zu erkennen. Dabei wurde der Einfluss eines positiven Randes mit invasivem Karzinom im Resektionsrand im Vergleich zu einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN III) beziehungsweise einem Carcinoma in situ und einer vollständigen Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern untersucht. Patienten mit freien Resektionsrändern hatten ein signifikant geringeres Risiko zu sterben, als Patienten mit R1(is), also schweren Dysplasien oder Carcinoma in situ im Resektionsrand. Die Patienten mit letzterem Randstatus wiesen wiederum eine signifikant geringere Letalitätsrate auf, als Patienten mit mikroskopisch karzinominfilierten Resektionsrändern. Der Randstatus scheint also einen direkten signifikanten Einfluss auf die Letalitätsrate zu haben.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie konnten weder Bradford et al. (1996) ($p = 0,930$) noch Mantravadi et al. (1983) ($p = 0,300$) einen signifikanten Einfluss des Randstatus auf das Überleben darstellen. Dieser Unterschied kann daher rühren, dass sowohl bei Bradford et al. als auch bei Mantravadi et al. die Gesamtheit der Patienten postoperativ bestrahlt wurde, was einen Einfluss auf die Sterberate haben könnte. Des Weiteren untersuchten Bradford et al. ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen, wohingegen die vorliegende Studie alle Lokalisationen des Oropharynx-, Hypopharynx und Larynx, auch in frühen Stadien betrachtete. R2-Resektionen stellten für Mantravadi et al., im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, kein Ausschlusskriterium dar. All diese Faktoren haben einen Einfluss auf die Letalitätsrate.

Bei allgemeiner Betrachtung des untersuchten Zusammenhanges sahen Byers et al. (1978) eine signifikante Korrelation zwischen einem positiven Resektionsrand und dem Exitus. Sie gaben zu bedenken, dass fast alle Patienten mit positiven Resektionsrändern am Tumor oder Tumorfolgen sterben.

Der Verbleib von Karzinomzellen im Körper erhöht das Letalitätsrisiko. Daher wird bei einer Karzinomresektion die vollständige Entfernung des Tumors angestrebt. Die R-Klassifikation gibt Auskunft über den Verbleib von Karzinomzellen im Körper. Dabei berücksichtigt sie nicht nur den lokalen Befund des Resektionsrandes im Tumorgebiet, sondern auch den Resektionsrand von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Folglich ist es möglich, dass trotz eines freien Resektionsrandes im Tumorgebiet eine R1-Klassifikation vorliegt. Ein als R1 klassifiziertes Karzinom kann sich somit auf das Überleben auswirken, aufgrund der fehlenden residuellen Karzinomzellen im Tumorgebiet jedoch kein lokales Rezidiv bilden. Das stellt eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz des Randstatus bezüglich der lokalen Rezidivrate, bei gleichzeitig vorhandener Signifikanz im Hinblick auf die Letalitätsrate dar.

5.4 Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

Bei der Untersuchung des in Millimetern gemessenen Abstandes zum Resektionsrand war weder ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,833$) zwischen den einzelnen Resektionsabständen und der lokalen Rezidivrate auszumachen, noch ein Muster erkennbar. Man könnte daraus schließen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Abständen hinsichtlich der lokalen Rezidivrate gibt. Die Aufgliederung

des Einflussfaktors in sechs Unterkategorien kann eine Ursache für dieses Ergebnis darstellen. Die Fallzahl, speziell die der Rezidive, wurde dadurch derart verringert, dass bei diesem Test keine Signifikanzen zustande kamen. Daher sollte man dieses Ergebnis vorsichtig interpretieren.

Um dem Problem zu geringer Fallzahlen zu begegnen, wurde der Resektionsabstand zu der in der Literatur häufiger verwendeten Einteilung zusammengefasst (Rand infiltriert, $RR < 0,5 \text{ cm}$, $RR \geq 0,5 \text{ cm}$) (Bastit et al. 2001; McMahon et al. 2003; Sessions et al. 2003). Auch hier war kein Einfluss der Ausdehnung des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidivrate zu erkennen. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,969$) in der lokalen Rezidivhäufigkeit, unabhängig davon ob der Resektionsrand mikroskopisch infiltriert war, ein schmaler Resektionsabstand von weniger als fünf Millimetern oder ein großer, häufig als adäquat betrachteter Resektionsabstand von mindestens fünf Millimetern zum Karzinom eingehalten wurde.

Vergleichbare Studien, welche den Einfluss des Resektionsabstandes, aufgegliedert in Millimeter, auf die Rezidivrate untersuchen, konnten nicht gefunden werden. Weiterführende Studien, welche den Einfluss verschiedener Resektionsabstände auf die Rezidivrate in den jeweiligen Lokalisationen beleuchten, sind notwendig. Aufgrund der geringen Fallzahl der Rezidive, besonders bei zusätzlicher Aufgliederung des Abstandes in sechs Unterkategorien, war dies in dieser Studie nicht möglich.

Bei dem Vergleich der vorliegenden Studie mit jener von McMahon et al. zeigte sich, dass die Autoren bezüglich des kategorisierten Resektionsabstandes je nach Untersuchungsort unterschiedliche Ergebnisse erhielten. Dabei verwendeten sie in ihrer Studie 2003 ähnliche Kategorien bei der Einteilung des Resektionsrandes wie die vorliegende Arbeit. In Sydney (Australien) hatte der Resektionsrand in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Rezidiventstehung, während in Lanarkshire (Schottland) kein signifikanter Einfluss nachzuweisen war. Bei Betrachtung des Einflusses auf die Rezidivrate hielt der Resektionsabstand jedoch der multivariaten Analyse in keinem der beiden Länder stand. Der Unterschied in der Einteilung des Resektionsrandes sollte bei dem Vergleich dieser mit der vorliegenden Studie nicht außer Acht gelassen werden. Abgesehen davon umfasste die Studie von McMahon et al. lediglich Patienten mit Karzinomen im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle. Auf Mundhöhlenkarzinome wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht eingegangen. Bastit et al. belegten in ihrer Studie von 2001 den Einfluss des Resektionsabstandes mit einer analog der vorliegenden Studie gewählten Einteilung auf die lokoregionale Kontrolle ($p < 0,0001$).

Da in der vorliegenden Studie ausschließlich lokale Rezidive ausgewertet wurden, sind die beiden Studien in diesem Punkt wenig vergleichbar.

Im Allgemeinen wird das Ausmaß eines adäquaten Resektionsabstandes, wie bereits einleitend erwähnt, kontrovers diskutiert (Beitler et al. 1998; Bradford et al. 1996; Gallo et al. 2002; Laccourreye et al. 2000; Peretti et al. 2004; Suen et al. 1980; Thabet et al. 2000). Suen et al. (1980) empfahlen, dass Chirurgen schmale Resektionsränder von weniger als fünf Millimeter vermeiden sollten. Beitler et al. (1998) sahen in Resektionsrändern von weniger als fünf Millimetern einen Risikofaktor für gesteigerte lokale Rezidivraten. Auch Batsakis (1988, 1999) stützte die These von einem gesteigerten Rezidivrisiko sobald sich Läsionsgewebe in weniger als fünf Millimetern Abstand vom Resektionsrand befindet. Dies war unabhängig davon ob es sich dabei um schwere Dysplasien, Carcinoma in situ oder invasive Karzinome handelte. Gallo et al. (2002) hingegen postulierten bezüglich der glottischen Region eine Entfernung von zwei bis fünf Millimetern gesunden Gewebes um die Läsion herum. Man kann jedoch nicht von der Signifikanz eines Resektionsrandes in der Glottis auf jene für Pharynx- und Mundhöhlenkarzinome schließen, da diese Karzinome einen ausgedehnteren Sicherheitsabstand benötigen als Karzinome des Larynx (Batsakis 1999; Upile et al. 2007).

In der vorliegenden Studie war jedoch kein Einfluss des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidivrate nachweisbar. Ein schmaler Resektionsrand erhöht jedoch das Risiko, dass Tumorzellen aufgrund der diskontinuierlichen Tumorausdehnung zurückbleiben. Ein infiltrierter Resektionsrand zeigte in dieser Studie jedoch auch kein erhöhtes Risiko eines lokalen Rezidivs. Da die Mehrzahl der Patienten (87%) mit positiven Rändern nach der Karzinomresektion postoperativ durch Radiatio oder Radiochemotherapie behandelt wurden, kann dies auf den positiven Effekt dieser Therapieform zurückgeführt werden. Der Einfluss der postoperativen Therapie wird in Kapitel 5.5 diskutiert.

Hinsichtlich der Letalitätsrate konnte ein signifikanter Einfluss ($p = 0,043$) des Resektionsabstandes (mm) ausgemacht werden. Betrachtet man die Verteilung der Todesfälle genau, ist zu erkennen, dass ein mikroskopisch infiltrierter Resektionsrand ein höheres Letalitätsrisiko in sich barg, als ein freier Resektionsrand jeglicher Ausdehnung. Zwischen den verschiedenen Millimeterangaben war jedoch kein einheitliches Muster der Sterberate erkennbar und die Häufigkeit der Todesfälle unterschied sich nur geringfügig. Bei vorsichtiger Interpretation der Ergebnisse könnte man schlussfolgern, dass es zwischen den verschiedenen Ausdehnungen des Resektionsrandes in Millimetern

keinen Unterschied hinsichtlich der Letalitätssrate gibt, ein Unterschied zwischen mikroskopisch infiltrierte und freien Resektionsrändern jedoch auszumachen ist. Die geringen Unterschiede können wiederum von der starken Unterteilung des Resektionsabstandes herrühren, wobei eine höhere Fallzahl als bei der oben erwähnten Situation in Zusammenhang mit der Rezidivrate vorhanden ist.

Die Ausdehnung des Resektionsrandes (ASR) nahm einen signifikanten Einfluss ($p = 0,016$) auf die Letalitätsrate. Ein Patient, der einen mikroskopisch mit Karzinomzellen infiltrierte Resektionsrand aufwies, zeigte ein signifikant höheres Letalitätsrisiko als Patienten mit einem schmalen Resektionsrand von weniger als fünf Millimetern. Bei einem schmalen Resektionsrand war die Letalitätswahrscheinlichkeit wiederum signifikant höher als bei Patienten mit Resektionsabständen von mindestens fünf Millimetern. Abschließend kann also geschlussfolgert werden, dass Resektionsränder von mindestens fünf Millimetern die beste Prognose hinsichtlich der Exituswahrscheinlichkeit aufweisen. Aber auch ein schmaler Resektionsrand von weniger als fünf Millimetern äußert sich in einer signifikant besseren Überlebenschance der Patienten, verglichen mit einem positiven Rand. Allgemein formuliert, nimmt das Letalitätsrisiko eines Patienten mit zunehmendem Abstand des Karzinoms vom Resektionsrand signifikant ab.

Vergleichbare Studien, die den Einfluss des Resektionsabstandes auf die Letalitätsrate millimetergenau untersuchten, konnten im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden werden.

Bezüglich des kategorisierten Resektionsabstandes wiesen Bastit et al. 2001, wie auch die vorliegende Studie, einen signifikanten Einfluss des Resektionsabstandes auf das Überleben bei Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen nach ($p = 0,015$). Dabei wählten sie die gleiche Einteilung des Resektionsabstandes wie diese Studie (ASR).

Bei der Untersuchung von Bradford et al. (1996) schlug der Nachweis des Zusammenhanges zwischen dem Resektionsabstand und dem Überleben jedoch fehl ($p = 0,93$). Auch im Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang des Resektionsabstandes mit der Letalitätsrate nachgewiesen werden ($p = 0,693$) (Bradford et al. 1996). Derzeit existieren nur diese zwei Studien, welche den Einfluss des Resektionsabstandes mit vergleichbaren Kategorien auf die Letalitätsrate untersuchten. Der Vergleich der Studie von Bradford et al. mit der vorliegenden ist jedoch nur eingeschränkt möglich. Bradford et al. betrachteten ausschließlich Larynxkarzinome, wobei alle Patienten eine

postoperative Radiatio erhielten. Auch die Einteilung des Resektionsabstandes wich geringfügig von der unter diesem Abschnitt diskutierten ab.

Das mit zunehmendem Resektionsabstand sinkende Letalitätsrisiko kann damit begründet werden, dass die Wahrscheinlichkeit des Verbleibs residueller Karzinomzellen im Körper bei größeren Abständen des Primärtumors zum Resektionsrand sinkt.

Bei der Resektion glottischer Plattenepithelkarzinome wird in der Literatur ein Resektionsabstand von zwei bis fünf Millimetern als ausreichend erachtet (Ansarin et al. 2009; Brøndbo et al. 2007; Gallo et al. 2002; Jesse 1975). Daher wurde sowohl der millimetergenaue als auch der kategorisierte Resektionsabstand diese Lokalisation betreffend nochmals gesondert untersucht.

Die in Tabelle 16 des Kapitels 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,598$) zwischen den verschiedenen Millimetern Sicherheitsabstand im Hinblick auf die lokale Rezidivrate zu verzeichnen waren. Möglicherweise ist es in der Glottis nicht entscheidend wie groß der Resektionsabstand ist. Dies ist jedoch aufgrund der fehlenden Signifikanz, die durch die sehr geringe Fallzahl an lokalen Rezidiven entstanden sein kann, nicht bewiesen.

Um dem Problem zu geringer Fallzahlen zu begegnen, wurde der Abstand zum Resektionsrand analog der vorherigen Kapitel kategorisiert. Bezogen auf die lokale Rezidivrate ergab der Chi-Quadrat-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,166$) zwischen infiltrierten, schmalen oder weiten Resektionsrändern (ASR). Es waren jedoch Tendenzen erkennbar, nach denen Patienten mit infiltrierten Resektionsrändern ein geringfügig höheres Rezidivauftreten vorwies als Patienten mit schmalen Resektionsrändern von weniger als fünf Millimetern. Diese wiederum zeigten erneut eine höhere Rezidivrate als Patienten mit ausgedehnteren Resektionsrändern von mindestens fünf Millimetern. Diese Tendenzen sollten aufgrund der fehlenden Signifikanz jedoch zurückhaltend interpretiert werden.

In ihrer Studie von 2005 werteten Gallo et al. ähnlich der vorliegenden Studie hauptsächlich Glottiskarzinome aus. Sie fanden bei der Untersuchung heraus, dass ein positiver Resektionsrand die einzige signifikante Einflussgröße auf die lokale Kontrolle der Erkrankung darstellt, wobei jedoch nicht auf den exakten Sicherheitsabstand eingegangen wurde. In einer weiteren Studie untersuchten Gallo et al. 2004 ebenfalls Larynxkarzinome auf diesen Zusammenhang. Auch hier erwies sich der Randstatus als einziger signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf die Rezidivrate. Dabei beschränkten

sie sich jedoch nicht, wie die vorliegende Studie, auf die Glottis. Der Resektionsabstand wurde ebenfalls nicht untersucht. Es existieren keine Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien, welche sich mit der Bedeutung des Resektionsabstandes hinsichtlich der lokalen Rezidivrate befassen.

Einigkeit bei der Definition eines adäquaten Sicherheitsabstandes herrscht darüber, dass dieser abhängig von der Lokalisation des Primärtumors ist (Batsakis 1999; Gallo et al. 2004; Meier et al. 2005). Einen Streitpunkt stellt laut Gallo et al. (2002) die Bedeutung von Sicherheitsrändern bei der Entfernung von Glottistumoren dar. Sie postulierten eine Entfernung von zwei bis fünf Millimetern gesunden Gewebes um die Läsion herum. Dies spiegelt die in der Literatur empfohlene Ausdehnung des Resektionsrandes wider. Auch Brøndbo et al. (2007) vertreten die Meinung, dass bei einer Laserresektion eines Glottiskarzinoms ein Sicherheitsabstand von mindestens ein bis zwei Millimetern eingehalten werden sollte. Um gute funktionelle Ergebnisse zu erhalten, sollte der Resektionsrand in dieser Region so klein wie möglich sein (Brøndbo et al. 2007). Ansarin et al. (2009) erklärten, dass selbst Resektionsränder von mehr als einem Millimeter bei der Laserresektion von frühen Glottiskarzinomen als onkologisch adäquat zu bewerten seien. Die anatomischen Besonderheiten der Glottis ermöglichen onkologische, endoskopische Operationen mit wenigen Millimetern Sicherheitsabstand (Peretti et al. 2004). Solche Behandlungsstrategien erhöhten jedoch, so die Autoren, abgesehen von ihren Vorteilen wie beispielsweise Gewebeschonung und Funktionserhalt, das Risiko positiver Resektionsränder. Die Inzidenz positiver Resektionsränder war in der Glottis dennoch signifikant geringer als in anderen Lokalisationen (Jacobs et al. 1993). Zurückzuführen ist das auf die lokalisationsabhängige Fähigkeit der Chirurgen, tumorfreie Resektionsränder zu erzielen (Batsakis 1988; Batsakis 1999; Upile et al. 2007).

Da sich die Ergebnisse dieser Studie, bezogen auf den Zusammenhang zwischen lokaler Rezidivrate und Sicherheitsabstand in der Glottis, nicht maßgeblich von den Ergebnissen der Gesamtheit aller Patientenfälle unterschieden, konnte keine Lokalisationsabhängigkeit der lokalen Rezidivrate nachgewiesen werden. Der Resektionsabstand scheint auch in der Glottis keinen Einfluss auf die lokale Rezidivrate auszuüben. Allerdings besteht auch hier die Möglichkeit, dass die fehlende Signifikanz auf die geringe Fallzahl oder den positiven Einfluss der adjuvanten Therapie zurückzuführen ist.

Es konnte kein signifikanter Einfluss ($p = 0,689$) des Resektionsabstandes der glottischen Region auf die Letalitätsrate nachgewiesen werden, unabhängig davon, wie viele

Millimeter dieser betrug. Die fehlende Signifikanz sowie das uneinheitliche Bild, in dem kein Muster erkennbar war, kann erneut auf die geringe Fallzahl und die geringe Anzahl lokaler Rezidive zurückgeführt werden.

Im Hinblick auf die Letalitätsrate in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Resektionsabstandes (ASR) war ein geringer, wenngleich nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,745$) zwischen einem Resektionsabstand von mindestens fünf Millimetern im Vergleich zu infiltrierten oder schmalen Resektionsrändern auszumachen. Dieser geringe Überlebensvorteil sollte jedoch aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht überbewertet werden. Zwischen infiltrierten und schmalen Resektionsrändern von weniger als fünf Millimeter existierte nahezu kein Unterschied. Die fehlende Signifikanz dieses Faktors kann aus der geringen Fallzahl herrühren.

Im Rahmen einer Untersuchung fortgeschrittener Larynxkarzinome konnten Bradford et al. (1996) keinen Unterschied in der Überlebensrate bei einem Vergleich der Resektionsabstände feststellen ($p = 0,693$). Sie untersuchten mittels Chi-Quadrat-Test den Zusammenhang zwischen dem Resektionsabstand (Rand positiv, Rand schmal, Rand negativ) und dem Tod des Patienten. Dabei fassten sie jedoch Resektionsabstände unter fünf Millimetern mit Abständen von fünf bis zehn Millimetern zu der Kategorie schmaler Rand zusammen. In der vorliegenden Studie wurden hingegen positive Resektionsrändern mit Rändern unter fünf Millimetern und von mindestens fünf Millimetern hinsichtlich der Letalitätsrate miteinander verglichen. Die Anzahl der Glottiskarzinome war in der Studie von Bradford et al. geringer als die der supraglottischen Karzinome. Die vorliegende Arbeit nahm jedoch Bezug auf die glottische Region. Somit ist sie nur eingeschränkt mit der Studie von Bradford et al. zu vergleichen.

Es existieren keine Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien, welche den Einfluss des Sicherheitsabstandes bei Karzinomresektion in der glottischen Region bezüglich der Letalitätsrate auswerteten.

Die Glottis weist, wie bereits zuvor in Kapitel 1.7 erwähnt, einige anatomische Besonderheiten auf, so zum Beispiel eine geringe lymphatische Drainage und Barrieren in Form von Bändern und Membranen. Das reduziert die Streuungswahrscheinlichkeit für den Fall, dass bei einer Karzinomresektion Tumorzellen im Körper verbliebenen. Der fehlende Einfluss des Resektionsabstandes auf die Letalitätsrate kann auf diesen Sachverhalt zurückgeführt werden. Wie zuvor bereits erwähnt, kann der fehlende Einfluss auch aus der geringen Fallzahl herrühren.

5.5 Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidiv- und Letalitätsrate

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der postoperativen Therapie und der lokalen Rezidiv- und Letalitätsrate wurde dieser auch für die jeweiligen Randstatus separat untersucht. Dabei wurden R1(is) und R1 zu R positiv zusammengefasst. Laut Literaturangaben hat ein positiver Resektionsrand einen negativen Einfluss auf die lokale Kontrolle und das Überleben (Bauer et al. 1975; Byers et al. 1978; Rich et al. 2009). Mit dieser zusätzlichen Betrachtung wurde ausgeschlossen, dass die Ergebnisse der postoperativen Therapie durch den Randstatus unbemerkt beeinflusst wurden.

Die postoperative Therapie übte einen positiven Einfluss auf die lokale Rezidivrate aus. Dieser Zusammenhang der postoperativen Therapie mit einer sinkenden lokalen Rezidivrate war statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$). Dabei war der positive Einfluss der postoperativen Therapie, hinsichtlich der Vermeidung einer Rezidiventstehung, unabhängig vom Status des Resektionsrandes der betreffenden Person ($p = 0,001$). Die Definition von positiven Resektionsrändern umfasste in der vorliegenden Studie solche, die entweder mit einem invasiven Karzinom (R1), einem Carcinoma in situ oder einer schweren Dysplasie (R1(is)) infiltriert waren. Patienten mit einer R0-Resektion des Karzinoms und zusätzlich verabreichter postoperativer Therapie besaßen eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit als Patienten mit mikroskopisch infiltrierten Resektionsrändern und postoperativer Therapie. Diese wiederum wiesen eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber R0-Fällen ohne postoperative Therapie auf. Die höchste lokale Rezidivrate konnte bei Patienten mit positiven Resektionsrändern ohne anschließende postoperative Therapie beobachtet werden.

Psychogios et al. (2011) wiesen in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Kontrolle nach ($p = 0,05$). Auch Iro et al. (1998) konnten in ihrer Studie eine Reduzierung der lokalen Rezidivrate um 11% durch postoperative Radiatio feststellen. Die regionäre Rezidivrate blieb jedoch von diesem positiven Einfluss unberührt (Iro et al. 1998). Huang et al. (1992a) dagegen beobachteten einen Rückgang der Rezidivrate sowohl lokal (ca. 21%) als auch regional (ca. 15%). In einer weiteren Studie von Huang et al. (1992b) konnte der signifikant positive Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Kontrolle erneut nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Gallo et al. hingegen konnten weder in ihrer Studie von 2004, noch in der von 2005 einen Unterschied der lokalen Rezidivrate zwischen postoperativ bestrahlten und nicht postoperativ bestrahlten unvollständig resezierten Karzinomen erkennen.

Beide Studien nutzten jedoch eine von der vorliegenden Studie differente Definition eines positiven Resektionsrandes. Gallo et al. werteten schmale Resektionsränder von unter fünf Millimetern als positiven Resektionsrand, also als unvollständige Karzinomresektion, während schmale Ränder in der vorliegenden Studie als negative Resektionsränder definiert wurden.

Die Bestrahlung der Primärtumorregion sowie der Lymphknoten senkt das Risiko lokoregionärer Rezidive (Arriagada et al. 1983; Frank et al. 1994; Suen et al. 1980). Dabei kann die Verzögerung der postoperativen Therapie die Proliferation residueller Tumorzellen ermöglichen, was wiederum einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle hat (Bastit et al. 2001; Muriel et al. 2001). Trotz des Sinkens der lokalen Rezidivrate infolge eines multimodalen Therapiekonzeptes, betonten Vikram et al. (1984) die Bedeutung mikroskopisch freier Resektionsränder. Auch Jäckel et al. (2007a) postulierten, dass die schlechte Prognose positiver Resektionsränder durch anschließende Bestrahlung nicht vollständig ausgeglichen werden kann. Devineni et al. (1991) konnten keinen Unterschied bei dem Vergleich positiver und negativer Resektionsränder bezüglich ihrer lokalen Kontrolle nach Anwendung einer postoperativen Radiatio feststellen. Sie schlossen daraus, dass der negative Einfluss positiver Ränder durch postoperative Bestrahlung verringert wird. Die gleichen Rückschlüsse konnten auch Bradford et al. (1996) aus ihren Ergebnissen ziehen, da eine ähnliche Rezidivrate bei positiven und negativen Resektionsrändern nach postoperativer Bestrahlung festzustellen war. Ähnlich den Ergebnissen dieser Studie kamen Huang et al. (1992b) zu dem Schluss, dass die lokoregionale Kontrolle selbst bei R0 mit postoperativer Radiotherapie signifikant besser ist. Verglichen mit Patienten, welche lediglich eine Tumorsektion erfuhren, wiesen postoperativ bestrahlte Patienten auch bei Arriagada et al. (1983) eine sowohl bessere lokale als auch regionale Kontrolle auf.

In der vorliegenden Studie war ein positiver Einfluss der postoperativen Therapie, zumindest bezüglich der lokalen Rezidivrate erkennbar. Dabei wiesen Patienten mit positiven Resektionsrändern und anschließender postoperativer Therapie eine geringere lokale Rezidivrate auf als Patienten mit negativen oder positiven Rändern, aber ohne postoperative Therapie. Ein Grund für den positiven Einfluss der postoperativen Therapie könnte darin liegen, dass sie mikroskopische, residuelle Karzinomzellen vernichtet (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000) und so die lokale Rezidivrate senkt.

Der Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate stellte sich als signifikant heraus ($p = 0,018$). Dabei war eine deutliche Steigerung der Letalitätsrate bei Anwendung einer postoperativen Therapie zu erkennen. Die Definition eines positiven Resektionsrandes entspricht dabei der zu Beginn des Kapitels bereits erläuterten. Patienten mit einer R0-Resektion ohne anschließende postoperative Therapie wiesen die besten Überlebenschancen auf, gefolgt von Patienten mit positiven Resektionsrändern ohne postoperative Therapie. Eine weitere Steigerung der Letalitätsrate war bei Patienten mit R0-Resektion und postoperativer Therapie zu erkennen, gefolgt von einer erneut erhöhten Letalitätsrate bei Patienten mit positiven Resektionsrändern und postoperativer Therapie. Dieser Zusammenhang war statistisch höchst signifikant ($p = 0,001$). Zusammenfassend scheint das Überleben der Patienten bei Anwendung postoperativer Therapieformen signifikant zu sinken, egal welchen Randstatus die Tumoren dieser Patienten vorweisen.

Auch Sessions et al. (2003) postulierten, dass das signifikant sinkende Überleben bei Patienten mit schmalen oder infiltrierten Resektionsrändern durch postoperative Bestrahlung nicht verbessert werden kann. Bei der Untersuchung von Zungengrundkarzinomen konnten Kraus et al. (1993) keinen Unterschied in der Überlebensrate feststellen, unabhängig davon, ob die Patienten postoperativ therapiert wurden. Arriagada et al. (1983) hielten den Effekt postoperativer Radiatio auf das Überleben für umstritten.

Gründe für einen fehlenden positiven Einfluss der postoperativen Therapie sind laut Pfreundner et al. (2000) die operationsbedingte Unterbrechung des Gefäßsystems sowie die Narbenbildung im Operationsgebiet. Dadurch sinke die Oxygenierung der Zellen im Resektionsrand. Die Folge seien hypoxische Tumorzellen, welche resistenter gegen eine Radiotherapie sind (Pfreundner et al. 2000). Ähnlich der vorliegenden Studie postulierten Pfreundner et al. dass der Vorteil einer postoperativen Radiotherapie auf eine steigende lokale Kontrolle begrenzt ist. Huang et al. (1992a) hingegen erkannten in ihrer Studie einen Überlebensvorteil bei der Anwendung postoperativer Radiotherapie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass die postoperative Therapie das Überleben von Patienten mit positiven Resektionsrändern nicht verbessert. Indikationen einer postoperativen Therapie stellen ein infiltrierter Resektionsrand, fortgeschrittene Tumorgöße, perineurale Invasion, positiver N-Status, extrakapsuläre Ausbreitung und vaskulärer Embolismus dar. Betrachtet man die Indikationen der postoperativen Therapie, abgesehen vom Resektionsrand, wird deutlich, dass Patienten mit derartigen Risikofaktoren eine bedeutend ungünstigere Ausgangssituation und

schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne diese Risikofaktoren. Dies lässt eine Scheinkorrelation vermuten. Es liegt die Vermutung nahe, dass die postoperative Therapie die Summe der Risikofaktoren, hinsichtlich ihrer schlechten Prognose, nicht auszugleichen vermag.

5.6 Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate

Die Letalitätsrate stieg signifikant sobald ein lokales Rezidiv auftrat ($p = 0,014$).

Auch andere Autoren konnten belegen, dass sich die Prognose der Patienten bei der Entstehung von Rezidiven signifikant verschlechterte (Eiband et al. 1989; Gallo et al. 2004; Gallo et al. 2005; Gleich et al. 2004; González-García et al. 2009; Laccourreye et al. 1999; Sessions et al. 2005; Slootweg et al. 2002; Wenig und Berry 1995). Vikram et al. (1984) sahen in lokalen Rezidiven einen wichtigen Grund für die Morbidität und Mortalität durch Karzinome im Kopf-Hals-Bereich. Als Ursache dafür vermuteten Gleich et al. (2004) die geringe Heilungsrate der Salvage-Therapie. Des Weiteren sei der Erfolg der Therapie eines Rezidivs eingeschränkt und abhängig von der zuvor durchgeführten Primärtherapie (Gleich et al. 2004).

5.7 Rezidivfreie Überlebensrate

Zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie waren 89,1% der Patienten rezidivfrei (2-Jahres-DFS). Nach fünf Jahren waren es noch 81,4% der Patienten (5-Jahres-DFS). Im Vergleich mit anderen Studien, welche ein 2-Jahres-DFS zwischen 76% und 87% (Devineni et al. 1991; Iro et al. 1998; Preuss et al. 2007) und ein 5-Jahres-DFS zwischen 65% und 69% angaben (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000; Iro et al. 1998; Preuss et al. 2007), waren die in dieser Studie erzielten Raten etwas höher. In den eben genannten Studien waren die DFS-Raten trotz verschiedener Lokalisationen relativ homogen. Das 2-Jahres-DFS der vorliegenden Studie wich nur geringfügig von den in der Literatur beschriebenen Zeiten ab. Das 5-Jahres-DFS war dem in der Literatur beschriebenen zwar ähnlich, wich aber dennoch um ca. 12%-16% von den Literaturangaben ab. Zurückführen lässt sich dies auf die Datengrundlage dieser Studie, welche lediglich lokale Rezidive umfasste. In den herangezogenen Vergleichsstudien wurde häufig nicht eindeutig formuliert, ob die Grundlage der Berechnung des DFS lokale oder lokoregionäre Rezidive bildeten (Devineni et al. 1991; Preuss et al. 2007). Sobald die Autoren lokoregionäre Rezidive für die Berechnung heranzogen, ist der Unterschied auf die daraus resultierende höhere Rezidivrate zurückzuführen.

Regionäre Rezidive wurden in der Analyse des Krankheitsverlaufes von Patienten dieser Studie nicht berücksichtigt, was eine geringere Rezidivrate zur Folge hatte. Das wiederum führte zu den hier errechneten höheren DFS-Raten.

5.7.1 Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate

Bei der univariaten Log Rank-Analyse stellten sich sowohl die postoperative Therapie ($p < 0,001$) als auch die Lokalisation ($p = 0,019$) als signifikante Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate heraus. Der Randstatus ($p = 0,745$) und der Sicherheitsabstand, sowohl in Millimetern ($p = 0,822$) als auch in der ASR-Einteilung ($p = 0,871$), wiesen keine Signifikanz auf. Betrachtet man die Unterschiede des 2- und 5-Jahres-DFS stiegen diese um ca. 10% und ca. 26% bei Anwendung einer postoperativen Therapie. Zwei und fünf Jahre nach Abschluss der Primärtherapie wiesen Patienten mit postoperativer Therapie weniger Rezidive auf als ohne diese Therapie. Bezogen auf die Lokalisation zeigte sich ein geringer, aber signifikanter Unterschied der glottischen Region im Vergleich mit Karzinomen aller anderen Lokalisationen im Hinblick auf das DFS. Plattenepithelkarzinome der Glottis wiesen dabei ein geringeres DFS sowohl nach zwei als auch nach fünf Jahren auf. Dabei zeigte sich nach zwei Jahren eine ca. 5% niedrigere DFS-Rate bei Glottiskarzinomen im Vergleich mit Karzinomen des Oropharynx und Hypopharynx, der Supra- und Subglottis. Nach fünf Jahren betrug der Unterschied zwischen beiden Lokalisationen, bezogen auf die DFS-Rate, ca. 13%, wobei die Glottis erneut das geringere DFS aufwies.

Der Einfluss einzelner Faktoren kann nicht losgelöst voneinander betrachtet werden, vor allem weil die Prognose durch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren bestimmt wird. Daher erfolgte anschließend die multivariate Bewertung der Einflussfaktoren hinsichtlich des DFS. Hierbei wurden die bereits univariat bewerteten therapielevanten Faktoren, also der Randstatus, der Resektionsabstand (Millimeter und ASR), die postoperative Therapie und die Lokalisation, auch im Zusammenhang mit dem Alter multivariat getestet. Die postoperative Therapie blieb, unabhängig von der Randeinteilung, der einzige signifikante Einflussfaktor im Hinblick auf das DFS ($p = 0,002$). Die Lokalisation hingegen verlor bei der multivariaten Auswertung ihre Signifikanz. Auch der Randstatus, der Resektionsabstand und das Alter wiesen jeweils keine Signifikanz in diesem multivariaten Zusammenhang auf.

Ähnlich der vorliegenden Studie postulierten einige Autoren den positiven Einfluss einer postoperativen Therapie auf das DFS (Bradford et al. 1996; Frank et al. 1994; Huang et al. 1992a; Huang et al. 1992b). Bezüglich des Einflusses der postoperativen Therapie auf das DFS konnten sowohl Cortesina et al. (2000) als auch De Stefani et al. (2000) im Gegensatz zu der vorliegenden Studie keine Signifikanz nachweisen. Da die Patientengruppe mit einer Kombinationstherapie schlechtere Prognosefaktoren aufwies, sahen die Autoren den positiven Einfluss der postoperativen Therapie indirekt bestätigt (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000). Das verbesserte DFS bei Anwendung einer postoperativen Therapie konnte multivariat bestätigt werden. Es zeigte sich ein signifikant verringertes Rezidivrisiko. Erklärt werden kann dies durch die in Kapitel 5.5 aufgeführten Gründe.

Bei dem Vergleich von supraglottischen und glottischen Karzinomen wiesen Eiband et al. (1989) ähnlich den vorliegenden Ergebnissen eine signifikante prognostische Bedeutung der exakten Lokalisation nach. Die Supraglottis zeigte dabei im Vergleich zu der Glottis ein längeres DFS. Als mögliche Erklärung führten die Autoren die lymphatischen und vaskulären Strukturen sowie das Vorhandensein anatomischer Barrieren an. Eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des DFS bei Lokalisation des Primärtumors in der Glottis beobachteten hingegen Cortesina et al. (2000) und De Stefani et al. (2000). Wie die vorliegende Studie verglichen sie dabei die Glottis mit dem Oropharynx, Hypopharynx und der Supraglottis.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann geschlussfolgert werden, dass Glottiskarzinome innerhalb von zwei und fünf Jahren häufiger Rezidive entwickeln als Karzinome der übrigen Bereiche des Larynx und Pharynx. Hierbei wurden Glottiskarzinome in etwa ein Fünftel der Fälle postoperativ therapiert (keine postoperative Therapie: 79,7%, postoperative Therapie: 20,3%). In den anderen Bereichen des Oropharynx-, Hypopharynx und Larynx hingegen fand in den meisten Fällen eine postoperative Therapie statt (keine postoperative Therapie: 12,5%, postoperative Therapie: 87,5%). Da die postoperative Therapie einen signifikanten Einfluss auf das DFS aufweist, ist die Ursache für das schlechtere DFS der Glottis in der selteneren Anwendung einer postoperativen Therapie zu sehen. Die Verteilung der Resektionsabstände und des Randstatus war in der Glottis ähnlich denen der Regionen außerhalb der Glottis. Gründe für das schlechtere DFS der glottischen Region sind darin demzufolge nicht zu finden. Glottiskarzinome traten im Vergleich zu den anderen Lokalisationen häufiger in frühen Stadien auf. Die postoperative Therapie scheint daher die negative Prognose der

anderen Lokalisationen hinsichtlich der Rezidiventstehung auszugleichen, trotz deren häufig weiter fortgeschritteneren Tumorgrößen und Stadien. Die Lokalisation verlor bei der multivariaten Analyse und gleichzeitiger Betrachtung der postoperativen Therapie ihre Signifikanz. Im Gegensatz dazu blieb der Einfluss der postoperativen Therapie signifikant. Dies stützt die Theorie, dass das bessere DFS der außerglottischen Regionen auf die häufigere postoperative Therapie zurückzuführen ist.

Den oben aufgeführten fehlenden Einfluss des Randstatus auf das DFS konnten auch Bradford et al. (1996) in ihrer Studie dokumentieren. Dabei fassten sie jedoch die schmalen und die involvierten Ränder zusammen als nicht freie Ränder. Der Vergleich mit dieser Studie ist daher nur eingeschränkt möglich. Auch Devineni et al. (1991) konnten keinen signifikanten Einfluss des Randstatus auf das DFS belegen, führten dies jedoch auf den positiven Einfluss der postoperativen Therapie zurück, da alle ihre Patienten postoperativ bestrahlt wurden. Iro et al. (1998) und Preuss et al. (2007) hingegen legten einen signifikanten Einfluss des Randstatus dar. Der Unterschied zu der vorliegenden Studie bestand darin, dass hier Fälle mit R1- und R2-Resektion zusammengefasst wurden und mit einer R0-Resektion bezüglich des Einflusses auf das DFS verglichen wurden. R2-Resektionen stellten in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium dar.

Die Ursache für den weder uni- noch multivariat nachweisbaren Einfluss des Randstatus kann in dem zuvor beschriebenen Ausgleich des negativen Einflusses infiltrierter Resektionsränder durch den positiven Einfluss postoperativer Therapie liegen (siehe Kapitel 5.5).

5.8 Gesamtüberlebensrate (OS)

Innerhalb von zwei Jahren verstarben 24,8% (2-Jahres-OS: 75,2% \pm 4,7%), innerhalb von fünf Jahren 46,8% (5-Jahres-OS: 53,2% \pm 7,1%.) der Patienten, wobei die Todesursache bei dieser Auswertung außer Acht gelassen wurde.

In der Literatur mit vergleichbaren Einschlusskriterien wurde für das 2-Jahres-OS Werte zwischen 55% und 94% angegeben (Bastit et al. 2001; Preuss et al. 2007; Rich et al. 2009). Die starke Schwankungsbreite der Gesamtüberlebensrate kann auf die variierende Patientenzahl dieser Studien zurückzuführen sein ($n = 420/84/211$). Es handelte sich bei diesen Studien lediglich um Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome, welche nach den Ausführungen einiger Autoren schlechtere Prognosen aufweisen als Larynxkarzinome (Cortesina et al. 2000; De Stefani et al. 2000; Francis et al. 2009).

Die vorliegende Studie umfasste jedoch Karzinome des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx, was ein besseres OS erwarten ließe. Dennoch lag das 2-Jahres-OS in dem von der Literatur vorgegebenen Bereich.

Das 5-Jahres-OS unterlag in der Literatur ebenfalls starken Schwankungen. Es waren bei vergleichbaren Studien Werte zwischen 30% und 91% vorzufinden (Ansarin et al. 2009; Bastit et al. 2001; Gallo et al. 2005; Lim et al. 2008; Preuss et al. 2007; Psychogios et al. 2011; Rich et al. 2009). Die aufgeführten Studien untersuchten verschiedene Lokalisationen. Auffällig war, dass die beiden Studien, welche sich auf den Larynx bezogen mit einem 5-Jahres-OS von 91% und 79% im oberen Wertebereich rangierten (Ansarin et al. 2009; Gallo et al. 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie fügten sich auch hier, unter Anbetracht dessen, dass sie sämtliche Lokalisationen und Stadien der Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinome berücksichtigte, in diesen Wertebereich ein.

5.8.1 Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate

Die univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das 2- und 5-Jahres-OS mittels Log Rank-Test ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Randstatus ($p = 0,001$) sowie dem Resektionsabstand (ASR) ($p = 0,020$) und dem OS. Ein lokales Rezidiv ($p = 0,094$), der millimetergenaue Resektionsabstand ($p = 0,066$), die Anwendung einer postoperativen Therapie ($p = 0,072$) sowie die Lokalisationen beim Vergleich Glottis/nicht Glottis ($p = 0,367$) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate. Bezüglich des Randstatus war ein stetiges Sinken des OS mit zunehmender Schwere der Randinfiltration (R0, R1(is), R1) nachweisbar. Diese Beobachtung konnte sowohl zwei als auch fünf Jahre nach Abschluss der Primärtherapie gemacht werden. Hierbei war ein geringerer Rückgang der OS-Rate zwischen Patienten mit R0- und R1(is)-Resektion (2-Jahres-OS: ca. 6%, 5-Jahres-OS: ca. 9%) als zwischen Patienten mit R1(is)- und R1-Resektionen (2-Jahres-OS: ca. 19%, 5-Jahres-OS: ca. 22%) auszumachen. Ähnliches war für das Verhalten des Resektionsrandes (ASR) zu erkennen. Mit zunehmendem Abstand (Rand infiltriert, $RR < 5\text{mm}$, $RR \geq 5\text{mm}$) stieg das 2- und 5-Jahres-OS. Dabei war eine Veränderung zu beiden Zeitpunkten zwischen infiltrierten und schmalen Rändern größer (2-Jahres-OS: ca. 18%, 5-Jahres-OS: ca. 26%) als zwischen schmalen und weiten Resektionsrändern (2-Jahres-OS: ca. 2%, 5-Jahres-OS: ca. 1%).

Aus den im Kapitel 5.7.1 genannten Gründen erfolgte eine multivariate Analyse der bereits univariat ausgewerteten, therapielevanten Faktoren. Dabei wurden diese im Zusammenwirken auf ihren Einfluss bezüglich des OS untersucht. Da die Überlebensrate nicht losgelöst von dem Alter der Patienten betrachtet werden kann, wurde dieses als zusätzlicher potentieller Einflussfaktor in die Analyse aufgenommen. Das Alter erwies sich jedoch als nicht signifikante Einflussgröße. Untersucht wurden der Randstatus, der Resektionsabstand sowie das Vorhandensein eines lokalen Rezidivs, hinsichtlich des Einflusses auf das OS. Dies geschah jeweils im Zusammenhang mit der postoperativen Therapie, der Lokalisation und dem Alter. Auch multivariat konnte der signifikante Einfluss des Randstatus ($p < 0,001$) und des Resektionsabstandes ASR ($p = 0,047$) auf das OS nachgewiesen werden. Dabei stieg das Letalitätsrisiko mit zunehmender R-Klassifikation ($R0 < R1(is) < R1$), wobei es mit zunehmender ASR-Klassifikation ($RR \text{ infiltriert} > RR < 0,5 \text{ cm} > RR \geq 0,5 \text{ cm}$), also mit zunehmendem Sicherheitsabstand sank. Hinzu kam, dass der millimetergenaue Resektionsabstand im Zusammenhang mit den Einflussgrößen postoperative Therapie, Lokalisation und Alter eine Signifikanz erreichte ($p = 0,042$). Mit zunehmendem Abstand des Karzinoms von den Resektionsgrenzen sank das Letalitätsrisiko, wie der Tabelle 30 des Kapitels 4.7.1 zu entnehmen ist. Die postoperative Therapie, das Alter und die Lokalisation waren in jeder der Varianten im Zusammenhang mit einer Randausprägung nicht signifikant. Wurde der Einfluss eines lokalen Rezidivs im Zusammenhang mit der postoperativen Therapie der Lokalisation und dem Alter untersucht, zeigte sich eine Signifikanz des Rezidivs und der postoperativen Therapie auf das OS. Dabei wurde das Letalitätsrisiko sowohl durch ein lokales Rezidiv ($p = 0,018$) als auch durch eine postoperative Therapie ($p = 0,020$) gesteigert.

Auch die Analyse von Rich et al. (2009) ergab einen signifikanten Einfluss des Randstatus auf das OS. Bei der Auswertung ihrer Studie fanden Jäckel et al. (2007b) ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Randstatus auf das OS. Dabei fassten sie jedoch Patienten mit einer R1- und R2-Situation zusammen. Da R2-Situationen in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium darstellten, ist diese Studie nur bedingt mit der vorliegenden vergleichbar. Der Vergleich positiver und negativer Resektionsränder in der Studie von Karatzanis et al. (2010a, 2010b) zeigte ein schlechteres 5-Jahres-OS der Patienten mit positiven Rändern gegenüber jenen mit negativen Rändern ($p < 0,001$). Dieses höchst signifikante Ergebnis war unabhängig davon, wie viele Nachresektionen zum Erreichen des negativen Resektionsrandes notwendig waren (Karatzanis et al.

2010a). Bastit et al. (2001) verzeichneten, analog der vorliegenden Arbeit, einen signifikanten Einfluss des Resektionsabstandes auf das OS ($p = 0,015$). Dabei gliederten sie den Resektionsabstand entsprechend der ASR-Einteilung der vorliegenden Studie in involvierte Ränder, Resektionsabstände von weniger als fünf und mindestens fünf Millimetern. Bei der Einteilung der Resektionsränder in die Kategorie über oder unter fünf Millimeter Resektionsabstand, erhielten Bradford et al. (1996) hinsichtlich des OS ein besseres, jedoch nicht signifikantes Therapieergebnis bei Rändern über fünf Millimetern. Der signifikante Einfluss des Randstatus und des Resektionsabstandes (ASR) auf das OS konnte in der vorliegenden Studie sowohl uni- als auch multivariat nachgewiesen werden. Die möglichen Gründe für das bessere OS bei freien Resektionsrändern und größeren Abständen zum Tumor im Vergleich zu infiltrierten oder schmalen Rändern entsprechen den in Kapitel 5.3 und 5.4 aufgeführten.

Andere Autoren hingegen erwähnten signifikante Einflussgrößen auf das OS, wie beispielsweise eine postoperative Radiatio (Huang et al. 1992a) oder ein Rezidiv (Gallo et al. 2004; González-García et al. 2009). Signifikanzen dieser Einflussfaktoren bezüglich des OS konnten in der vorliegenden Studie mittels univariater Analyse nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss der postoperativen Therapie und eines Rezidivs bei der multivariaten Analyse. Gallo et al. (2005) wiesen in einer multivariaten Analyse von Einflussfaktoren auf das OS ebenfalls das Vorhandensein eines Rezidivs als signifikant negativen Einfluss nach. Zusätzlich zu den in dieser Studie untersuchten Einflussfaktoren testeten Gallo et al. die Tumorgröße, den N-Status, das Grading und das Stadium auf ihre Signifikanz. In einer anderen Studie beobachteten Gallo et al. (2004) in einer multivariaten Analyse bezüglich des OS einen signifikanten Einfluss lokaler und regionärer Rezidive, der postoperativen Therapie sowie des Alters. Der signifikante Einfluss des Alters konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Auswertung der zwei weiteren Einflussfaktoren lieferte hingegen vergleichbare Ergebnisse. Die Steigerung des Letalitätsrisikos bei Anwendung einer postoperativen Therapie ist wahrscheinlich weniger auf die Therapie, als auf die schlechteren Prognosefaktoren der Patienten mit postoperativer Therapie zurückzuführen. Der negative Einfluss eines Rezidivs auf das Überleben ist, wie bereits in Kapitel 5.6 ausgeführt, auf die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten und die schlechte Heilungsrate der Salvage-Therapie zurückzuführen (Gleich et al. 2004).

5.9 Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)

Innerhalb von zwei Jahren verstarben 9,8% der Patienten karzinombedingt (2-Jahres-DSS: 90,2% \pm 3,3%), innerhalb von fünf Jahren verstarben 18,2% der Patienten an der Erkrankung (5-Jahres-DSS: 81,8% \pm 5,9%).

Die in der Literatur vorliegenden Angaben zeigten ein 2-Jahres-DSS von 73% und 96% auf (González-García et al. 2009; Rich et al. 2009), während das 5-Jahres-DSS zwischen 65% und 92% lag (Blanch et al. 2007; González-García et al. 2009; Karatzanis et al. 2011; Kraus et al. 1993; Lim et al. 2008; Psychogios et al. 2011; Rich et al. 2009). Angaben bezüglich des DSS in Studien mit vergleichbaren Ausgangsbedingungen lagen nur für den Oropharynx vor. Der starke Schwankungsbereich in den Literaturangaben lässt sich anhand der verschiedenen Tumorstadien und durch die geringen Fallzahlen mancher Studien erklären. Dennoch lag das DSS der vorliegenden Studie innerhalb des in der Literatur dargelegten Bereiches.

5.9.1 Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate

Die univariate Log Rank-Methode zeigte lediglich das Vorhandensein eines lokalen Rezidivs als signifikanten Einflussfaktor auf das DSS ($p = 0,023$). Im Gegensatz dazu wiesen der Randstatus ($p = 0,502$), der Resektionsabstand in Millimeter- ($p = 0,871$) und ASR-Einteilung ($p = 0,808$), die postoperative Therapie ($p = 0,703$) und die Lokalisation ($p = 0,463$) keinen signifikanten Einfluss auf. Das DSS sank bei Auftreten eines lokalen Rezidivs signifikant. So verringerte sich die 2-Jahres-DSS-Rate um ca. 5%. Das 5-Jahres-DSS sank durch den Einfluss des lokalen Rezidivs um ca. 16%. Bei Auftreten eines Rezidivs steigt demzufolge die karzinombedingte Mortalitätsrate signifikant.

Trotz des univariat ermittelten negativen Einflusses eines Rezidivs auf die DSS konnte dieser Zusammenhang multivariat nicht bestätigt werden. Da das Gesamtmodell keine Signifikanz aufwies ($p > 0,05$), kann über einen multivariaten Einfluss aller untersuchten Faktoren keine Aussage getroffen werden.

González-García et al. (2009) zeigten in ihrer Studie ebenfalls einen negativen Einfluss eines lokalen Rezidivs auf das DSS. Diesen negativen Einfluss auf das Überleben erklärten sie mit der erschwerten Diagnose und Therapie eines Rezidivs aufgrund der irregulären Anatomie und Narbenbildung als Folge der Primärtherapie. Auch Sessions et al. (2003) gelang es in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und einem sinkenden DSS herzustellen. Dabei bezogen sie nicht nur lokale, sondern auch regionäre Rezidive in die Betrachtung ein. Ein Vergleich dieser mit

der vorliegenden Studie ist daher nur eingeschränkt möglich. Die Ursachen für die schlechteren DSS-Raten der vorliegenden Studie bei Auftreten eines lokalen Rezidivs wurden in den vorherigen Kapiteln bereits diskutiert.

Den fehlenden Einfluss des Randstatus auf das DSS konnten auch Psychogios et al. (2011) nachweisen. Jäckel et al. (2007a) und Karatzanis et al. (2011) stellten einen signifikanten Einfluss dieses Faktors fest. Ein Unterschied bei dem Vergleich der vorliegenden Studie mit der von Jäckel et al. ist in dem Ausschluss R2-resezierter Karzinomen aus der vorliegenden Studie zu sehen. Jäckel et al. hingegen fassten R1- und R2-Resektionen zusammen. Dabei ist die Prognose bei einem Zusammenschluss beider Randstatus ungünstiger als bei einem Vergleich von R0- mit R1-Resektionen. Karatzanis et al. (2011) gaben in ihrer Studie zu bedenken, dass die Fallzahl an positiven Resektionsrändern mit 8% aller Resektionen sehr gering war und die Ergebnisse somit nur eingeschränkt interpretierbar sind. Dennoch zeigten sich ähnliche Ergebnisse bereits in einer früheren Studie von Karatzanis et al. (2010b). Positive Resektionsränder waren hier in 9,3% der Fälle zu finden. Eine Untergliederung des positiven Randstatus in R1(is) und R1 fand in beiden Studien jedoch nicht statt.

Sessions et al. (2003) untersuchten ebenfalls den Einfluss des Resektionsabstandes auf das DSS. Dabei konnten sie eine signifikant bessere Prognose bei Patienten mit freien Resektionsrändern über fünf Millimeter im Vergleich zu Patienten mit Rändern von weniger als fünf Millimetern oder positiven Resektionsrändern darstellen. Die Studie von McMahon et al. (2003) bestätigte dieses Ergebnis. In der vorliegenden Studie konnte diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Diese Studie betrachtete eine Resektion von weniger als einem Millimeter als freien Resektionsrand, McMahon dagegen ordnete sie der positiven Randkategorie zu. Unterschiede können darauf zurückzuführen sein. Die Signifikanz des Resektionsabstandes in McMahons Studie hielt der multivariaten Analyse nicht stand.

Eine Verbesserung des DSS durch die Anwendung einer postoperativen Therapie war in der Studie von Session et al. (2003) wie auch in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar. Fälle mit einer unvollständigen Resektion oder Ränder von weniger als fünf Millimeter und postoperativer Radiatio wurden dabei mit R0-resezierten Fällen oder Patienten mit positiven Rändern ohne postoperative Bestrahlung verglichen. Ähnlich der vorliegenden Studie konnten Karatzanis et al. (2011) keinen signifikanten Einfluss einer postoperativen Therapie auf das DSS nachweisen. Psychogios et al. (2011) fanden hingegen einen Zusammenhang zwischen der Anwendung einer postoperativen

Therapie und einem verlängerten DSS. Auch in der Studie von Lim et al. (2008) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer postoperativen Therapie und dem DSS dargestellt werden. Dabei sank das DSS jedoch bei Anwendung einer postoperativen Therapie um 27%. Die genannten Studien umfassten lediglich Oropharynxkarzinome, während die vorliegende Studie Oropharynx-, Hypopharynx und Larynxkarzinome jeden Stadiums auf ihre Therapieergebnisse hin analysierte.

Weder der Randstatus, noch der Abstand des Tumors zum Resektionsrand oder die postoperative Therapie zeigten in der vorliegenden Studie einen Einfluss auf die krankheitsspezifische Überlebensrate. Eine mögliche Ursache liegt darin, dass ein Zusammenhang des Todes mit der Tumorerkrankung oder der Therapie nicht immer belegt werden kann. Kommt es jedoch zu einem Rezidiv, sind die Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt und eine Heilung weniger wahrscheinlich. In diesem Fall liegt zum Zeitpunkt des Todes eine klinisch erkennbare Tumorerkrankung vor. Die Todesursache wird daher eher als tumorbedingt deklariert.

5.10 Kritische Betrachtung und mögliche Fehlerquellen

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Bewertung der Resektionsränder und deren Abständen vom Karzinom ist die fehlende Einberechnung der Schrumpfung nach Entfernung und Fixierung des Präparates. Dieser Umstand führt zu einem geringeren Resektionsabstand im Präparat als tatsächlich in situ reseziert und bei der Bestimmung des Abstandes im Schnellschnitt bewertet wurde (Batsakis 1988; Batsakis 1999). Des Weiteren ist die präzise Zuordnung des Schnellschnittpräparats durch den Chirurgen zwingend notwendig, da nur sie im Falle einer positiven Probe eine Nachresektion an der richtigen Stelle sicherstellt (Kerawala und Ong 2001). Meier et al. (2005) sahen die Schwierigkeit der Zuordnung der Randschnitte dadurch verursacht, dass die meisten Chirurgen die Schnellschnitte dem Operationsgebiet und nicht dem Hauptpräparat entnehmen (Meier et al. 2005). Ferner sei, laut Lee und Yilmaz et al., eine gute Kommunikation zwischen Chirurgen und Pathologen unerlässlich. Die präzise Orientierung der chirurgischen Probeentnahme könne so sichergestellt werden, was eine gesteigerte Genauigkeit des pathologischen Befundes zur Folge habe (Lee 1974; Yilmaz et al. 2001).

Auch in der vorliegenden Studie gab es Schwierigkeiten bei der Zuordnung von Schnellschnittpräparaten bezüglich ihrer Lokalisation zum Hauptpräparat.

Um Fehlerquellen auszuschließen, sollten die Bezeichnungen aller Proben einer Lokalisation einander entsprechen.

Des Weiteren kann es, vor allem bei neuen, gewebeschonenden Verfahren wie der TLM, zu Fehleinschätzungen der Resektionsränder kommen. Gründe dafür werden in Gewebekontraktion, Hitzeartefakten (beispielsweise Koagulationen), Evaporation und geringen Probengrößen gesehen (Remacle et al. 1997; Sigston et al. 2006). Diese Erscheinungen erschweren die Einschätzung des Pathologen bezüglich des Vorhandenseins von positiven Resektionsrändern, was sich in fälschlicherweise als inadäquat beurteilten Rändern äußern kann (Remacle et al. 1997; Sigston et al. 2006). Hinzu kommen die Schwierigkeiten des Chirurgen bei der Ausrichtung, dem Befestigen und Kennzeichnen der zumeist kleinen Resektate, besonders wenn eine Tumorzerteilung erforderlich ist (Brøndbo et al. 2007).

Bezüglich der R1(is)-Einteilung sieht Batsakis (1999) ein Fehlerpotential in der möglichen Über- oder Unterbewertung einer schweren Dysplasie durch den Pathologen, da sie einen höchst subjektiven pathologischen Eindruck darstelle.

Trotz des in Kapitel 1.2 erläuterten Unterschieds zwischen Residualtumoren und Rezidiven konnte in der vorliegenden Studie nicht auf diesen eingegangen werden. Die Ursache dafür liegt in fehlenden Angaben darüber, ob bei Karzinomen mit R1-Resektionen nach postoperativer Therapie eine vollständige Remission erfolgte. Bei anderen Patienten lagen keine Angaben bezüglich einer postoperativen Therapie vor. Aus diesen Gründen wird sowohl klinisch als auch in der Literatur kein Unterschied zwischen diesen beiden Formen gemacht (Frank et al. 1994; Huang et al. 1992a; Karatzanis et al. 2011).

Angaben bezüglich des Alkohol- und Tabakkonsums lagen nicht vor. Daher konnten diese potentiellen Einflussfaktoren auf die Rezidiventstehung nicht ausgewertet werden. Die Bedeutung von Alkohol und Tabak als Risikofaktoren für die Entwicklung lokaler Rezidivtumoren wird, laut González-García et al. (2009), in der Literatur kontrovers diskutiert. Franchin et al. (2003) und Ritoe et al. (2007) sahen den Tabakkonsum als wesentlichen Faktor für die Entstehung von lokalen Rezidiven beziehungsweise Zweitkarzinomen. Tuna et al. (2009) postulierten hingegen, dass der Alkoholkonsum einen signifikanten Risikofaktor darstelle, während das Rauchverhalten nicht mit der lokalen Rezidivrate korreliere. Da folglich ein Einfluss des Rauch- und Trinkverhaltens auf die Entstehung lokaler Rezidive nicht ausgeschlossen werden kann, sollten auch diese Faktoren in künftigen Studien Beachtung finden.

Insgesamt traten 40 Rezidive auf. Bei der Bewertung der Therapieergebnisse dieser Studie wurde weder auf die Tumorgöße und Lymphknotenbeteiligung, noch auf das Tumorstadium eingegangen. Plattenepithelkarzinome des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx jeglichen Stadiums wurden zusammengefasst ausgewertet und hinsichtlich ihrer therapieabhängigen Prognose betrachtet. Bezüglich der glottischen Region wurde der Einfluss des Resektionsabstandes auf die Rezidiv- und Letalitätsrate zusätzlich gesondert untersucht. Wie bereits dargestellt, sind die oben genannten Regionen, bis auf die Glottis, durch ihre ähnlichen anatomischen Voraussetzungen gemeinsam auswertbar. Dies gilt besonders für den Status und die Ausdehnung des Randes und der daraus resultierenden Prognose. In folgenden Studien sollte gegebenenfalls eine Untergliederung der Patienten entsprechend ihrer Tumorcharakteristika erfolgen, da frühe Tumorstadien eine bessere Prognose als fortgeschrittene Stadien besitzen. Dies äußert sich auch in den Therapieansätzen.

6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent.

Die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx

eingereicht von: Theresia König

angefertigt am: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

betreut von: Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Januar 2013

Patienten mit Rezidiven eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx weisen eine schlechte Prognose auf. Bei der Karzinomresektion ist die prognostische Bedeutung freier Resektionsränder bezüglich der Rezidiv- und Letalitätsrate unumstritten. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde sowohl der Einfluss des Randstatus, des Resektionsabstandes und der postoperativen Therapie als auch der Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Prognose evaluiert. Dabei erfolgte erstmalig eine millimetergenaue Einteilung des Resektionsabstandes. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 351 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen herangezogen. Hier lag der Primärtumor entweder im Oropharynx ($n = 167$), Hypopharynx ($n = 36$), Larynx ($n = 143$), oder war lokalisationsübergreifend ($n = 5$). Von den 143 Patienten mit Larynxkarzinomen wiesen 74 ein Karzinom der Glottis auf. Die Resektion des Primärtumors erfolgte zwischen 2005 und 2009. Bis Dezember 2011 wurde der gesundheitliche Zustand der Patienten beobachtet.

Es konnte kein Einfluss des Randstatus und des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidivrate, jedoch ein signifikanter Einfluss auf die Letalitätsrate nachgewiesen werden. Bei Karzinomen der glottischen Region war hingegen weder ein signifikanter Einfluss des Resektionsabstandes auf die lokale Rezidivrate, noch auf die Letalitätsrate zu verzeichnen. Die postoperative Therapie zeigte einen positiven Einfluss auf die lokale Rezidivrate, konnte aber die negativen Prognosefaktoren, die eine Indikation dieser Therapie darstellen, bezüglich der Letalitätsrate nicht ausgleichen. Weiterhin war ein

positiver Einfluss der postoperativen Therapie auf das rezidivfreie Überleben (DFS) sowohl uni- als auch multivariat nachweisbar. Die Gesamtüberlebensrate (OS) wurde signifikant durch den Randstatus und den Resektionsabstand (ASR) beeinflusst. Dabei nahm sie mit zunehmender R-Klassifikation ab, während sie mit zunehmendem Resektionsabstand stieg. Die multivariate Analyse bestätigte diese Ergebnisse. Das krankheitsspezifische Überleben (DSS) sank bei Auftreten eines lokalen Rezidivs. Dieser Zusammenhang konnte sowohl uni- als auch multivariat aufgezeigt werden. Im Hinblick auf das OS und DSS war kein Unterschied zwischen Glottiskarzinomen und Karzinomen der außerglottischen Region erkennbar. Das Alter wies keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass eine postoperative Therapie zur Kontrolle lokaler Rezidive von Bedeutung ist. Lokale Rezidive führen zu einer erhöhten karzinombedingten Sterberate der Patienten. Aus diesem Grund sollte ihre Vermeidung eine hohe Priorität bei der Therapie haben. Dass sich kein direkter positiver Effekt der postoperativen Therapie hinsichtlich des Überlebens zeigte, ist vermutlich auf die schlechten Ausgangsbedingungen, welche die Indikation dieser Therapieform darstellen, zurückzuführen.

Der Randstatus und der Resektionsabstand haben keinen Einfluss auf die lokale Rezidivrate, jedoch auf das Überleben. Dabei scheinen ausgedehntere Abstände zum Resektionsrand von mindestens fünf Millimetern schmalen Resektionsrändern von weniger als fünf Millimetern überlegen zu sein. Patienten mit R0-Resektionen weisen die beste Prognose auf. Dabei sind schwere Dysplasien oder Carcinoma in situ im Resektionsrand hinsichtlich ihrer Prognose den infiltrierten Rändern überlegen, den freien Rändern jedoch unterlegen.

Literaturverzeichnis

1. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ (1989): Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16: 25–36.
2. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ (2001): Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51: 571–8.
3. 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.
4. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, Richard JM (1983): The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer*, 51: 1819–25.
5. Bastit L, Blot E, Debourdeau P, Menard J, Bastit P, Le Fur R (2001): Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49: 139–46.
6. Batsakis JG (1988): Surgical margins in squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 97: 213–4.
7. Batsakis JG (1999): Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol*, 6: 140–8.
8. Bauer WC, Lesinski SG, Ogura JH (1975): The significance of positive margins in hemilaryngectomy specimens. *Laryngoscope*, 85: 1–13.
9. Beck-Mannagetta J, Burian M, Vinzenz K (2010): ACO-ASSO Manual der chirurgischen Krebstherapie. Kopf/Hals-Malignome. Österreich. letzter Zugriff am 04.10.2010
10. Beitler JJ, Smith RV, Silver CE, Quish A, Deore SM, Mullokandov E, Fontenla DP, Wadler S, Hayes MK, Vikram B (1998): Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40: 313–7.
11. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350: 1945–52.

12. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang K, Lefèbvre JL (2005): Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (# 22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27: 843–50.
13. Blanch JL, Vilaseca I, Bernal-Sprekelsen M, Grau JJ, Moragas M, Traserra-Coderch J, Caballero M, Sabater F, Guilemany JM, Alos L (2007): Prognostic significance of surgical margins in transoral CO2 laser microsurgery for T1-T4 pharyngo-laryngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264: 1045–51.
14. Bootz F und Bamberg M (2001): Wichtigstes Therapieziel: Funktionserhalt und -aufbau. DOI: 10.1007/s007610170098. *Der Onkologe*, 7: 471–2.
15. Bootz F und Howaldt H (2008): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes. 6., Aufl. München u.a: Zuckschwerdt.
16. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH (2003): A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 63: 1727–30.
17. Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD (1996): Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck*, 18: 11–6.
18. Bradley PJ, Mackenzie K, Wight R, Pracy P, Paleri V (2009): Consensus statement on management in the UK: transoral laser assisted microsurgical resection of early glottic cancer. *Clin Otolaryngol*, 34: 367–73.
19. Brøndbo K, Fridrich K, Boysen M (2007): Laser surgery of T1a glottic carcinomas; significance of resection margins. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264: 627–30.
20. Burian M, Selzer E, Kornek G (2002). Fortschritte in der Behandlung von HNO-Tumoren. *Onkologie*, 25: 26–30.
21. Büttner R, Thomas C (Hrsg.) (2003): Allgemeine Pathologie. Mit 15 Tabellen. 3. erw. Aufl. Unter Mitarbeit von F. Fend, H.-D. Mennel und R. Moll et al. Stuttgart: Schattauer.
22. Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M (1978): The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 136: 525–8.
23. Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL (1987): The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13: 833–7.
24. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KSC, Schultz CJ, Lee N, Fu KK (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350: 1937–44.

25. Cortesina G, De Stefani A, Cavalot A, Albera R, Rosso P, Bussi M (2000): Current role of radiotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal carcinomas. *J Surg Oncol*, 74: 79–82.
26. Crespo AN, Chone CT, Gripp FM, Spina AL, Altemani A (2006): Role of margin status in recurrence after CO₂ laser endoscopic resection of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol*, 126: 306–10.
27. Crozier E und Sumer BD (2010): Head and neck cancer. *Med Clin North Am*, 94: 1031–46.
28. De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, Usai A, Lerda W, Mola P, Albera R, Ragona R, Gabriele P, Bussi M, Cortesina G (2000): Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head and neck who have poor prognoses. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 123: 630–6.
29. Devineni VR, Simpson JR, Sessions D, Spector JG, Hayden R, Fredrickson J, Fineberg B (1991): Supraglottic carcinoma: impact of radiation therapy on outcome of patients with positive margins and extracapsular nodal disease. *Laryngoscope*, 101: 767–70.
30. Dufour X, Hans S, de Mones E, Brasnu D, Ménard M, Laccourreye O (2004): Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130: 1092–9.
31. Eckel HE (1993): Topographische und klinisch-onkologische Analyse lokoregionärer Rezidive nach transoraler Laserchirurgie zur Behandlung von Kehlkopfkarcinomen. *Laryngorhinootologie*, 72: 406–11.
32. Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS (1989): Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg*, 158: 314–7.
33. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Sartor G, Politi D, Trovò MG, Barzan L (2003): Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma. Univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer*, 98: 765–72.
34. Francis DO, Yueh B, Weymuller EA, Merati AL (2009): Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the medicare population. *Laryngoscope*, 119: 2337–44.
35. Frank JL, Garb JL, Kay S, McClish DK, Bethke KP, Lind DS, Mellis M, Slomka W, Sismanis A, Neifeld JP (1994): Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg*, 168: 476–80.
36. Gallo A, de Vincentiis M, Manciocco V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP (2002): CO₂ laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope*, 112: 370–4.
37. 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.

38. Gallo A, Mancio V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M (2005): Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131: 620–5.
39. Gil Z und Fliss DM (2009): Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J*, 11: 296–300.
40. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D (2000): Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92: 709–20.
41. Gillison ML (2007): Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*, 29: 779–92.
42. Glanz H (1976): Late recurrence or radiation induced cancer of the larynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1: 123–9.
43. Glanz H und Kleinsasser O (1976): Radiogene Zweitcarcinome des Larynx. *HNO*, 24: 48–59.
44. Gleich LL, Ryzenman J, Gluckman JL, Wilson KM, Barrett WL, Redmond KP (2004): Recurrent advanced (T3 or T4) head and neck squamous cell carcinoma. Is salvage possible? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130: 35–8.
45. 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*, 31: 1168–80.
46. Goodwin WJ (2000): Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*, 110: 1–18.
47. Holsinger FC, Nussenbaum B, Nakayama M, Saraiya S, Sewnaik A, Ark N, Ferris RL, Tufano RP, McWhorter AJ (2010): Current concepts and new horizons in conservation laryngeal surgery: an important part of multidisciplinary care. *Head Neck*, 32: 656–65.
48. Huang D, Johnson CR, Schmidt-Ullrich RK, Sismanis A, Neifeld JP, Weber J (1992a): Incompletely resected advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the effectiveness of adjuvant vs. salvage radiotherapy. *Radiother Oncol*, 24: 87–93.
49. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M (1992b): Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23: 737–42.
50. 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: 1245–50.

51. Jäckel MC, Ambrosch P, Martin A, Steiner W (2007a): Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope*, 117: 350–6.
52. Jäckel MC, Martin A, Steiner W (2007b): Twenty-five years experience with laser surgery for head and neck tumors. Report of an international symposium, Göttingen, Germany, 2005. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264: 577–85.
53. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE, Scott C, Laramore GE, al-Sarraf M (1993): Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope*, 103: 64–8.
54. Jesse RH (1975): The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *Laryngoscope*, 85: 1424–9.
55. Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H (2010a): Effect of repeated laser microsurgical operations on laryngeal cancer prognosis. *Head Neck*, 32: 921–8.
56. Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H (2010b): Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. *J Surg Oncol*, 101: 131–6.
57. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H (2011): Surgical management of T1 oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*: 1–7.
58. Kerawala CJ und Ong TK (2001): Relocating the site of frozen sections-is there room for improvement? *Head Neck*, 23: 230–2.
59. Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG, Spiro RH (1993): Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Surg*, 166: 384–8.
60. Laccourreye O, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Hans S, Hacquart N, Ménard M, Brasnu D (1999): Local recurrence after vertical partial laryngectomy, a conservative modality of treatment for patients with Stage I-II squamous cell carcinoma of the glottis. *Cancer*, 85: 2549–56.
61. Laccourreye O, Laccourreye L, Garcia D, Gutierrez-Fonseca R, Brasnu D, Weinstein G (2000): Vertical partial laryngectomy versus supracricoid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2N0. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 109: 965–71.
62. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR (2005): Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*, 104: 1408–17.
63. Lango MN (2009): Multimodal treatment for head and neck cancer. *Surg Clin North Am*, 89: 43–52.
64. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J (2009): Effect of HPV-associated p16^{INK4A} expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 27: 1992–8.

65. Lee JG (1974): Detection of residual carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: a study of surgical margins. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 78: ORL49-53.
66. Lim YC, Hong HJ, Baek SJ, Park JH, Kim GE, Lee CG, Lew DH, Lee WJ, Choi EC (2008): Combined surgery and postoperative radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma in Korea: analysis of 110 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37: 1099–105.
67. Lindquist D, Romanitan M, Hammarstedt L, Näsman A, Dahlstrand H, Lindholm J, Onelöv L, Ramqvist T, Ye W, Munck-Wikland E, Dalianis T (2007): Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Mol Oncol*, 1: 350–5.
68. Looser KG, Shah JP, Strong EW (1978): The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*, 1: 107–11.
69. Magnano M, Bussi M, De Stefani A, Milan F, Lerda W, Ferrero V, Gervasio F, Ragona R, Gabriele P, Valente G, Cortesina G (1995): Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol*, 115: 833–8.
70. Mantravadi RV, Haas RE, Liebner EJ, Skolnik EM, Applebaum EL (1983): Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. *Laryngoscope*, 93: 1337–40.
71. McMahan 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: 224–31.
72. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA (2005): Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*, 27: 952–8.
73. Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP (1985): Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11: 499–504.
74. Moore MJ (1984): The effect of radiation on connective tissue. *Otolaryngol Clin North Am*, 17: 389–99.
75. Mozet C und Dietz A (2010): Malignome des Larynx. *Laryngorhinootologie*, 89: 295–315.
76. Muriel VP, Tejada MRG, Dios Luna del Castillo J de (2001): Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*, 60: 137–45.
77. Myers EN (2010): Head and neck oncology-2010, part I. *Otolaryngol Pol*, 64: 136–46.
78. Osborne RF und Brown JJ (2004): Carcinoma of the oral pharynx: an analysis of subsite treatment heterogeneity. *Surg Oncol Clin N Am*, 13: 71–80.

79. Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, Mensi MC, Rossini M, Parrinello G, Shapshay SM, Antonelli AR (2004): Analysis of recurrences in 322 Tis, T1, or T2 glottic carcinomas treated by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 113: 853–8.
80. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefèbvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT (2006): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*, 24: 3693–704.
81. Pfreundner L, Willner J, Marx A, Hoppe F, Beckmann G, Flentje M (2000): The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47: 1287–97.
82. Preuss SF, Dinh V, Klussmann JP, Semrau R, Müller R, Guntinas-Lichius O (2007): Outcome of multimodal treatment for oropharyngeal carcinoma: a single institution experience. *Oral Oncol*, 43: 402–7.
83. Pschyrembel (2002): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage. Berlin; New York: de Gruyter W.
84. Psychogios G, Mantsopoulos K, Kuenzel J, Koch M, Zenk J, Harreus U, Waldfahrer F, Iro H (2011): Primary surgical treatment of T2 oropharyngeal carcinoma. *J Surg Oncol*: 1–5.
85. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME (2005). Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*, 27: 659–68.
86. 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 Otorhinolaryngol*, 254: 169–76.
87. Rich JT, Milov S, Lewis JS, JR, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH (2009): Transoral laser microsurgery (TLM) ± adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope*, 119: 1709–19.
88. Ritoe SC, Verbeek ALM, Krabbe PFM, Kaanders JHAM, van den Hoogen FJA, Marres HAM (2007): Screening for local and regional cancer recurrence in patients curatively treated for laryngeal cancer: definition of a high-risk group and estimation of the lead time. *Head Neck*, 29: 431–8.
89. Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010a): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausg.
90. Robert Koch-Institut (2010b): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI

91. Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, Sessions R, Gerold F, Vikram B, Fuks ZY (1990): Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol*, 43: 203–8.
92. Schröder U (2007): Aktueller Stellenwert der offenen Larynxteilresektion unter besonderer Berücksichtigung der suprakrikoidalen Teilresektionen. *Laryngorhinootologie*, 86: 490–9.
93. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Chao C, Chaudry OA (2003): Analysis of treatment results for base of tongue cancer. *Laryngoscope*, 113: 1252–61.
94. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ (2005): Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope*, 115: 1402–10.
95. Sigston E, de Mones E, Babin E, Hans S, Hartl DM, Clement P, Brasnu DF (2006): Early-stage glottic cancer. Oncological results and margins in laser cordectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132: 147–52.
96. 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: 500–3.
97. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M (2004): Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*, 26: 477–84.
98. Sturgis EM und Cinciripini PM (2007): Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. An emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*, 110: 1429–35.
99. Suen JY, Newman RK, Hannahs K, Fisher J (1980): Evaluation of the effectiveness of postoperative radiation therapy for the control of local disease. *Am J Surg*, 140: 577–9.
100. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 13: 957–64.
101. Thabet MH, Talaat M, Rizk AM (2000): Pitfalls in the surgical management of cancer of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 123: 482–7.
102. Tuna B, Katılmış H, Öztürkcan S, İlknur AE, DüNDAR R, Özkul Y, Aktaş S, Gülistan F (2009): Outcome of conservation surgery for laryngeal carcinoma: an 8-year trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266: 1681–6.
103. Upile T, Fisher C, Jerjes W, El Maaytah M, Searle A, Archer D, Michaels L, Rhys-Evans P, Hopper C, Howard D, Wright A (2007): The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol*, 43: 321–6.
104. Vidal L und Gillison ML (2008): Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. *Hematol Oncol Clin North Am*, 22: 1125–42.

105. Vikram B (1979): Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head & neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 5: 1837–40.
106. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984): Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*, 6: 720–3.
107. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, Sasaki C, Joe J, Camp RL, Rimm DL, Psyrri A (2006): Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*, 24: 736–47.
108. Wenig BL und Berry BW (1995): Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 172–5.
109. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002a): TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 94: 2511–6.
110. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.) (2002b): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer.
111. Wittekind C (2007): Probleme der Residualtumorklassifikation - speziell R1. *Chirurg*, 78: 785–91.
112. World Cancer Research Fund International (2008): General world cancer statistics. Online verfügbar unter http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php. letzter Zugriff am 15.04.2012
113. Yilmaz T, Turan E, Gürsel B, Önerci M, Kaya S (2001): Positive surgical margins in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 258: 188–91.
114. Zimmermann R, Budach W, Dammann F, Einsele H, Ohle C, v., Preßler H, Ruck P, Wehrmann M, Zenner H (2003): Pharynx- und Larynxtumoren. 21–45. Online verfügbar unter http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv/TLL/TLL_PharynxLarynx.pdf. letzter Zugriff am 10.03.2011

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorpräparat und angrenzende Randschnitte	16
Abbildung 2: Resektionsabstand, HE, 100-fache Vergrößerung (eigene Aufnahme)	17
Abbildung 3: Karzinominfiltrierter Resektionsrand, HE, 100-fache Vergrößerung (eigene Aufnahme)	18
Abbildung 4: Rezidivfreie Überlebensrate über einen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten	32
Abbildung 5: Gesamtüberlebensrate über einen Beobachtungszeitraum von 80 Monaten	34
Abbildung 6: Krankheitsspezifische Überlebensrate über einen Beobachtungs- zeitraum von 80 Monaten.....	37
Abbildung 7: Einfluss des Randstatus auf das DFS	XX
Abbildung 8: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das DFS	XX
Abbildung 9: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das DFS.....	XXI
Abbildung 10: Einfluss der Lokalisation auf das DFS	XXI
Abbildung 11: Einfluss der postoperativen Therapie auf das DFS.....	XXII
Abbildung 12: Einfluss des Randstatus auf das OS	XXII
Abbildung 13: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das OS	XXIII
Abbildung 14: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das OS.....	XXIII
Abbildung 15: Einfluss der Lokalisation auf das OS	XXIV
Abbildung 16: Einfluss der postoperativen Therapie auf das OS.....	XXIV
Abbildung 17: Einfluss eines Rezidivs auf das OS	XXV
Abbildung 18: Einfluss des Randstatus auf das DSS	XXV
Abbildung 19: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das DSS	XXVI
Abbildung 20: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das DSS	XXVI
Abbildung 21: Einfluss der Lokalisation auf das DSS	XXVII
Abbildung 22: Einfluss der postoperativen Therapie auf das DSS	XXVII
Abbildung 23: Einfluss eines Rezidivs auf das DSS	XXVIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fallzahlverteilung im Nachkontrollzeitraum.....	12
Tabelle 2: Lokalisationen der Primärtumoren und lokalen Rezidive	13
Tabelle 3: Tumorcharakterisierung des Patientenkollektivs.....	14
Tabelle 4: Exitus bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom.....	15
Tabelle 5: Kategorien des Resektionsabstandes (mm)	19
Tabelle 6: Kategorien des Resektionsabstandes (ASR).....	19
Tabelle 7: Rezidivfreie Zeit nach Primärtumorresektion	21
Tabelle 8: Häufigkeit lokaler Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre	21
Tabelle 9: Häufigkeit postoperativer Therapie	21
Tabelle 10: Einfluss des Randstatus auf die lokale Rezidivrate.....	23
Tabelle 11: Einfluss des Randstatus auf die Letalitätsrate	23
Tabelle 12: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate	24
Tabelle 13: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate	25
Tabelle 14: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate...	26
Tabelle 15: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate .	26
Tabelle 16: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region.....	27
Tabelle 17: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die lokale Rezidivrate in der glottischen Region.....	28
Tabelle 18: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (mm) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region.....	28
Tabelle 19: Einfluss des Abstandes zum Resektionsrand (ASR) auf die Letalitätsrate in der glottischen Region.....	29
Tabelle 20: Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate.....	29
Tabelle 21: Einfluss der postoperativen Therapie auf die lokale Rezidivrate beim Vergleich von R0 und R positiv	30
Tabelle 22: Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate	30
Tabelle 23: Einfluss der postoperativen Therapie auf die Letalitätsrate beim Vergleich von R0 und R positiv	31
Tabelle 24: Einfluss eines lokalen Rezidivs auf die Letalitätsrate.....	31
Tabelle 25: Rezidivfreie Überlebensraten.....	32

Tabelle 26: Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate (univariat: Log Rank)	33
Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die rezidivfreie Überlebensrate (multivariat: Cox-Regression)	33
Tabelle 28: Gesamtüberlebensraten	34
Tabelle 29: Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate (univariat: Log Rank)	35
Tabelle 30: Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate (multivariat: Cox-Regression)	36
Tabelle 31: krankheitsspezifische Überlebensraten	37
Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate (univariat: Log Rank)	38
Tabelle 33: Einflussfaktoren auf die krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS) (multivariat: Cox-Regression)	38
Tabelle 34: Stadiengruppierung	XIX

Anhang

Anhang 1

TNM-Klassifikation maligner Tumoren

Die Tumorklassifikation erfolgte nach den Richtlinien der UICC (International Union Against Cancer) (Wittekind et al. 2002b).

pT- Primärtumor

pTX Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden

pT0 Kein histologischer Anhalt für Primärtumor

pTis Carcinoma in situ

Oropharynx

T1 ≤ 2 cm

T2 $> 2-4$ cm

T3 > 4 cm

T4a Larynx, äußere Muskulatur der Zunge Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer

T4b M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Hypopharynx

T1 ≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt

T2 $> 2-4$ cm oder mehr als ein Unterbezirk

T3 > 4 cm oder mit Hemilarynxfixation

T4a Schild-/ Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile

T4b Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen

Larynx

Supraglottis

- T1 Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippe
- T2 Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/ Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynxfixation
- T3 Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation und/ oder Invasion von Postkrikoidregion, präepiglottisches Gewebe, paraglottischer Raum, geringgradige Schildknorpelerosion

Glottis

- T1 Auf Stimmlippen begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen
 - T1a Eine Stimmlippe
 - T1b Beide Stimmlippen
- T2 Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit
- T3 Stimmlippenfixation, Ausbreitung auf präepiglottischen Raum, geringgradige Erosion des Schildknorpels

Subglottis

- T1 Begrenzt auf Subglottis
- T2 Normal oder eingeschränkt beweglich
- T3 Stimmlippenfixation

- T4a Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/ Ösophagus
- T4b Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

pN- Regionäre Lymphknoten**Oropharynx, Hypopharynx, Larynx**

pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1 Ipsilateral solitär ≤ 3 cm

pN2a Ipsilateral solitär > 3-6 cm

pN2b Ipsilateral multipel ≤ 6 cm

pN2c Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm

pN3 > 6 cm

pM- Fernmetastasen**Oropharynx, Hypopharynx, Larynx**

pMX Fernmetastasen können mikroskopisch nicht beurteilt werden

pM0 Mikroskopisch keine Fernmetastasen

pM1 Mikroskopisch Fernmetastasen

Stadiengruppierung**Tabelle 34: Stadiengruppierung**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Anhang 2

Rezidivfreie Überlebensrate

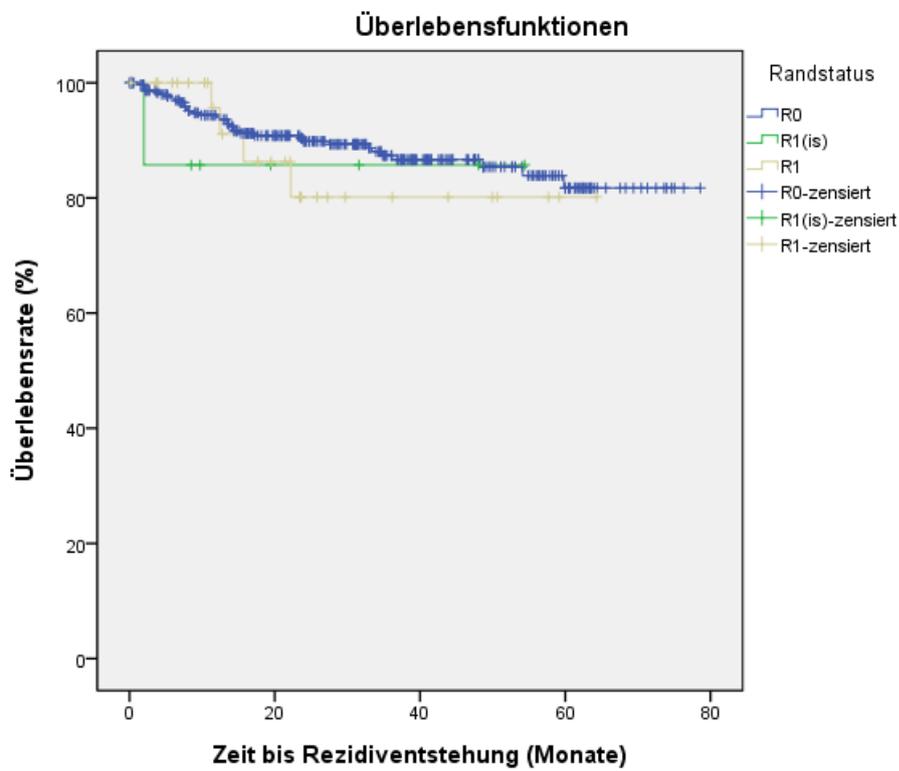


Abbildung 7: Einfluss des Randstatus auf das DFS

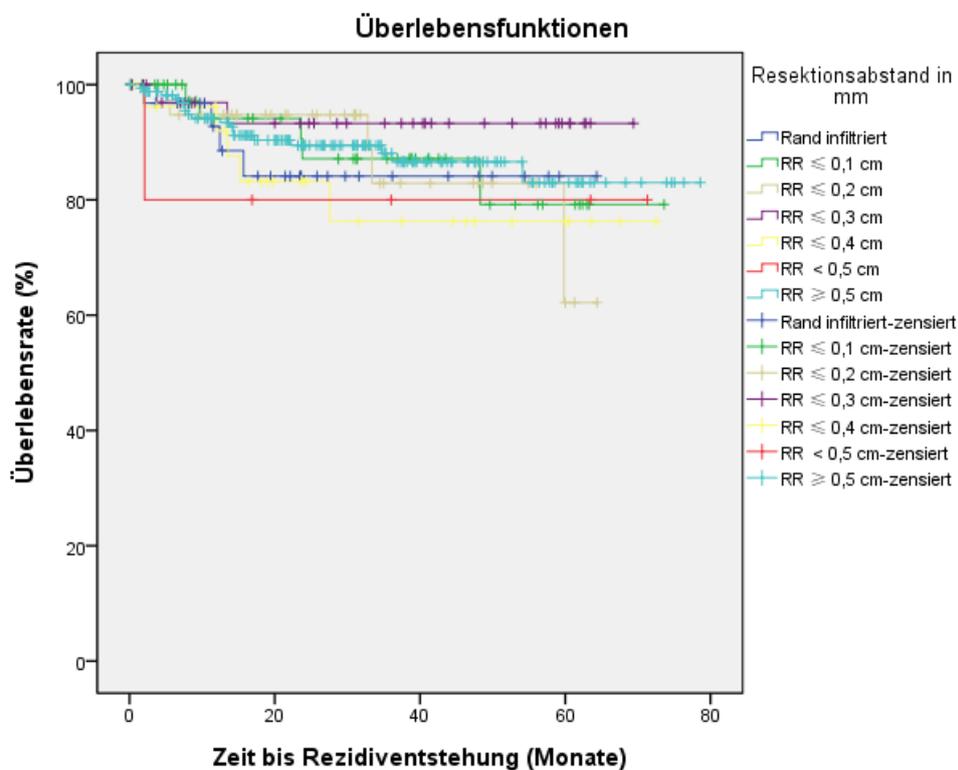


Abbildung 8: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das DFS

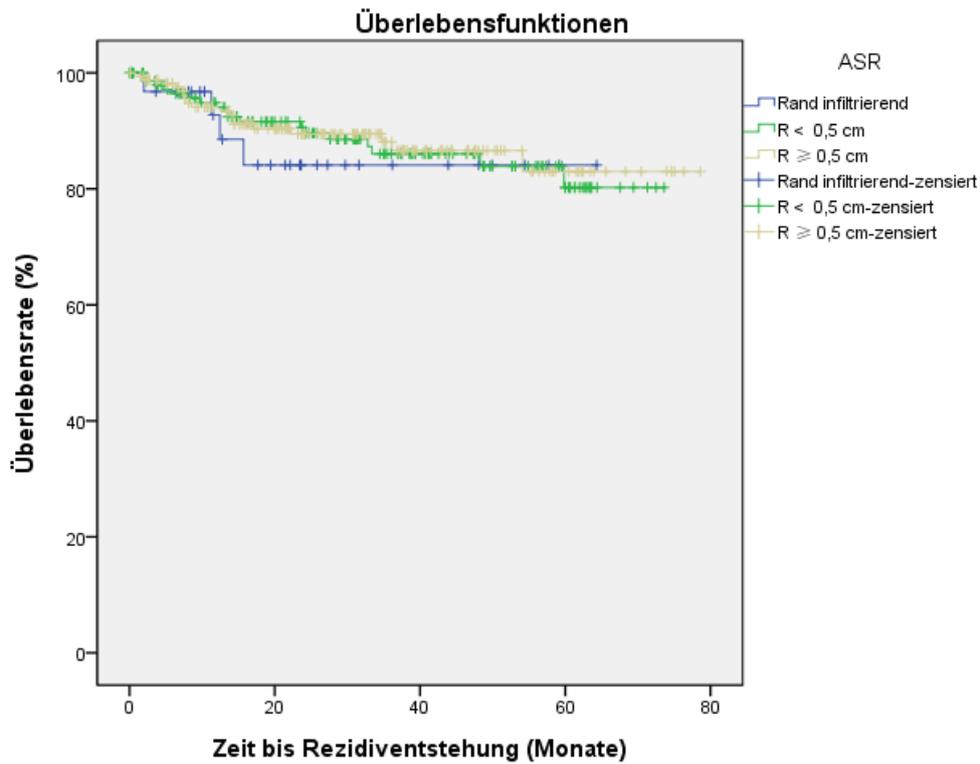


Abbildung 9: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das DFS

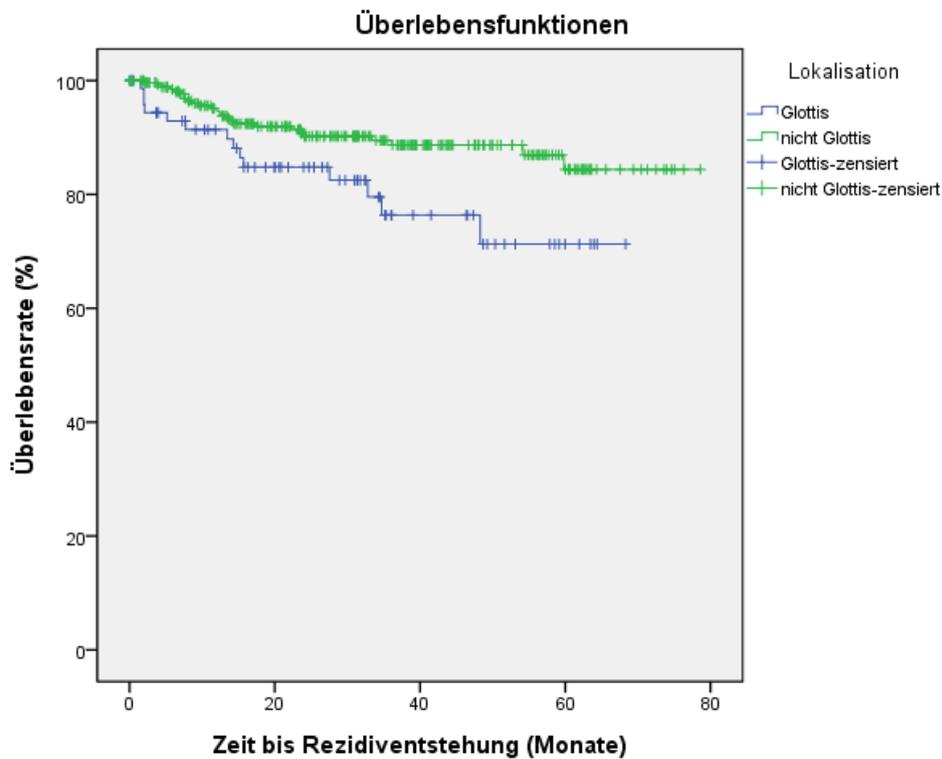


Abbildung 10: Einfluss der Lokalisation auf das DFS

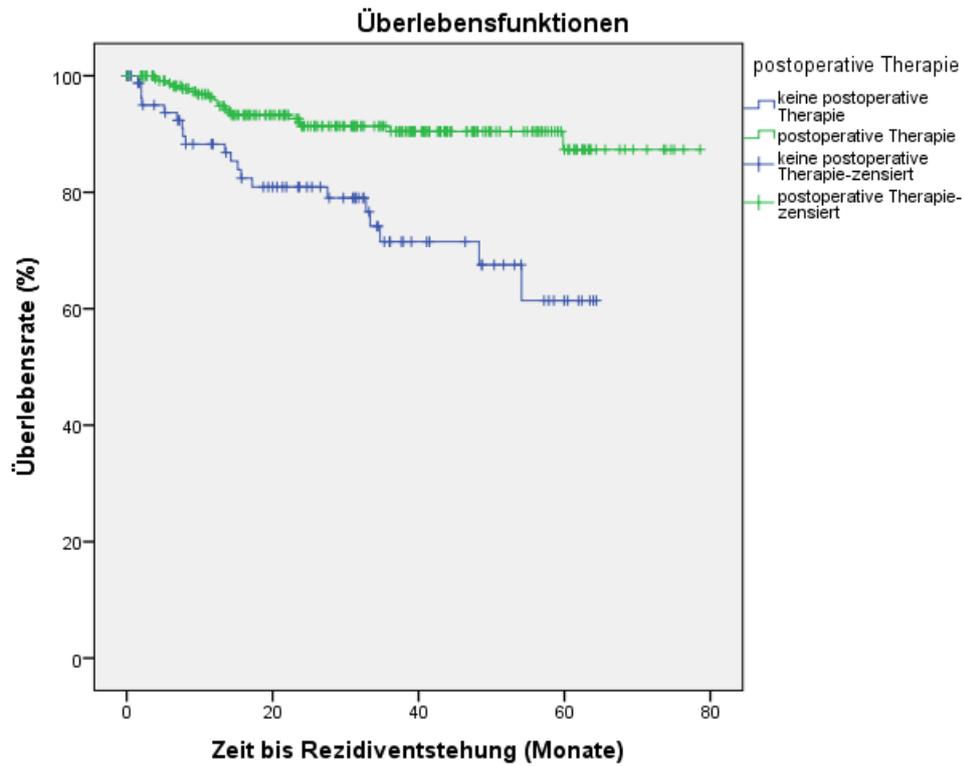


Abbildung 11: Einfluss der postoperativen Therapie auf das DFS

Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate (OS)

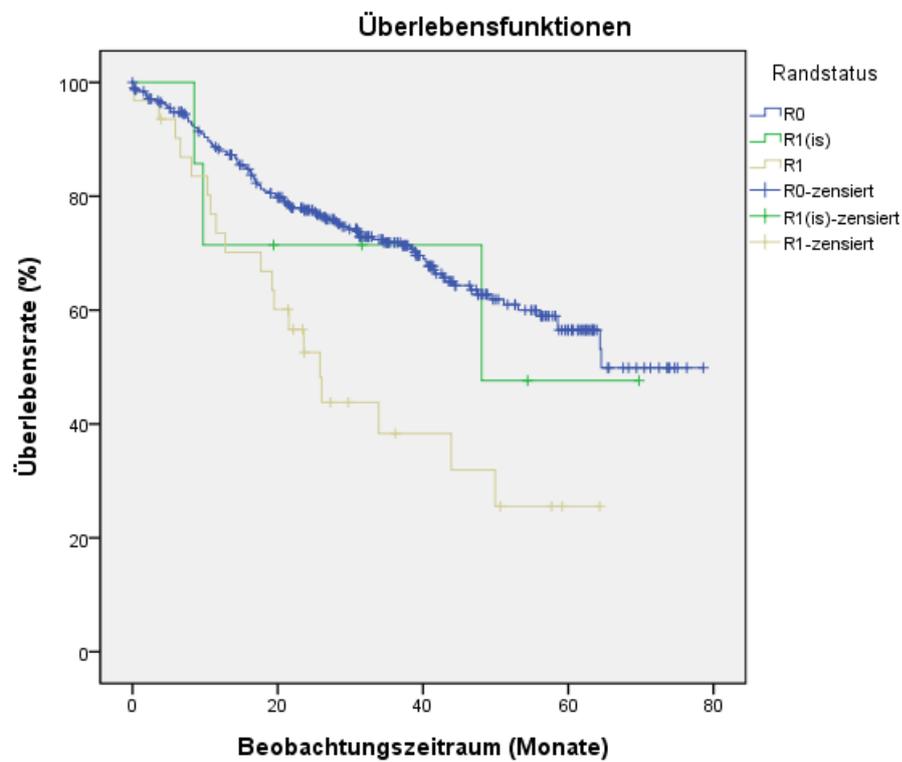


Abbildung 12: Einfluss des Randstatus auf das OS

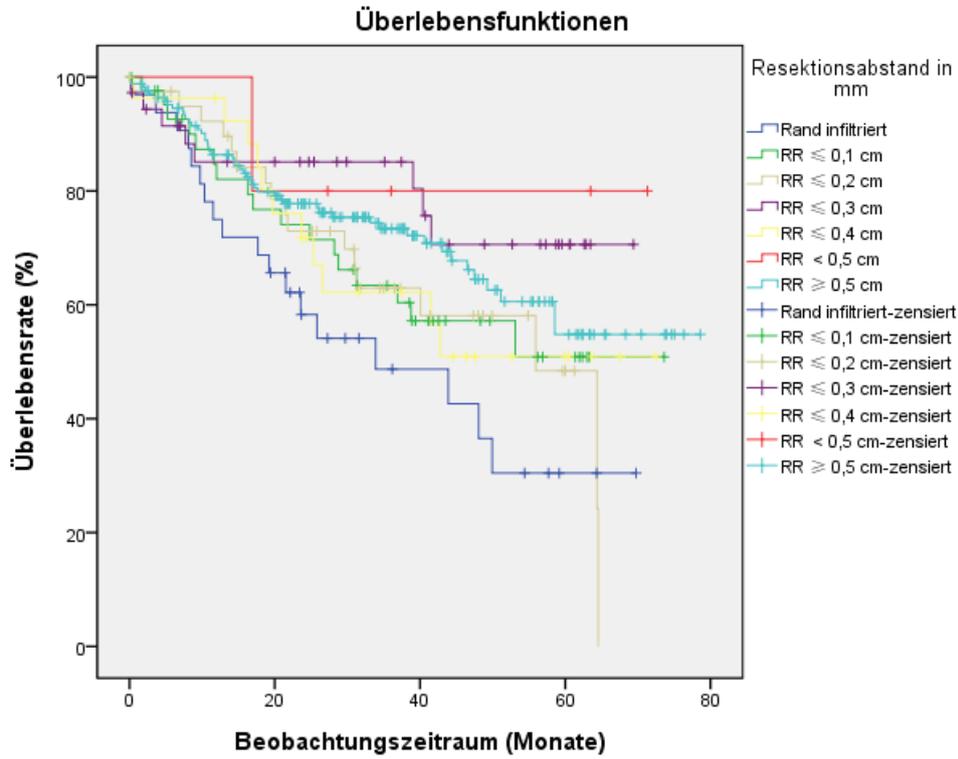


Abbildung 13: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das OS

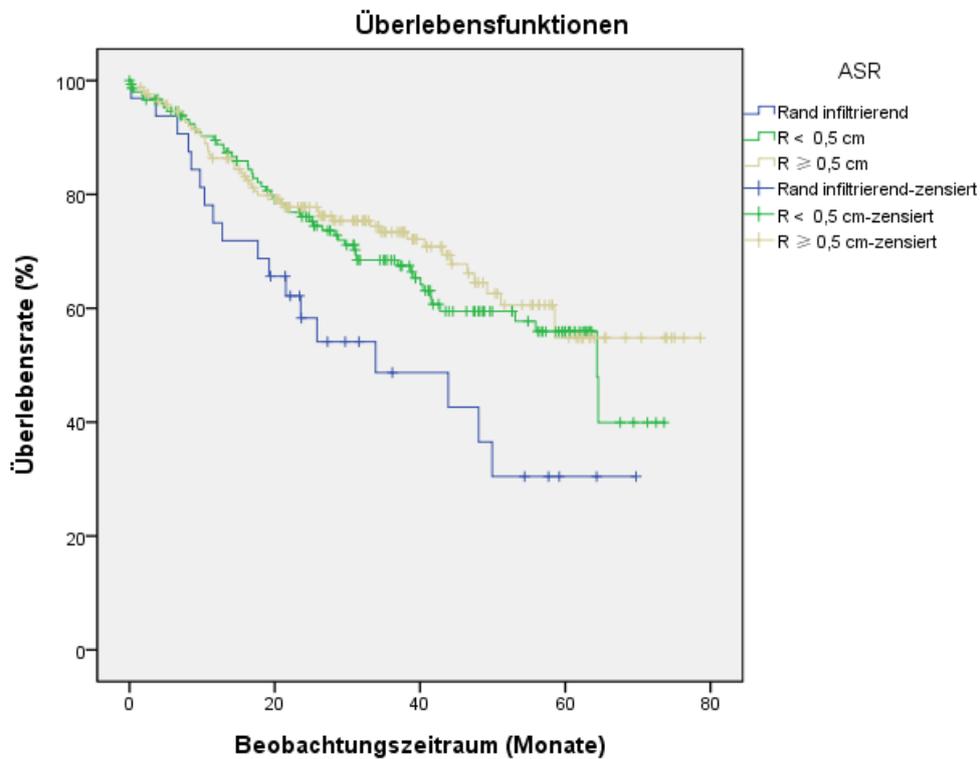


Abbildung 14: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das OS

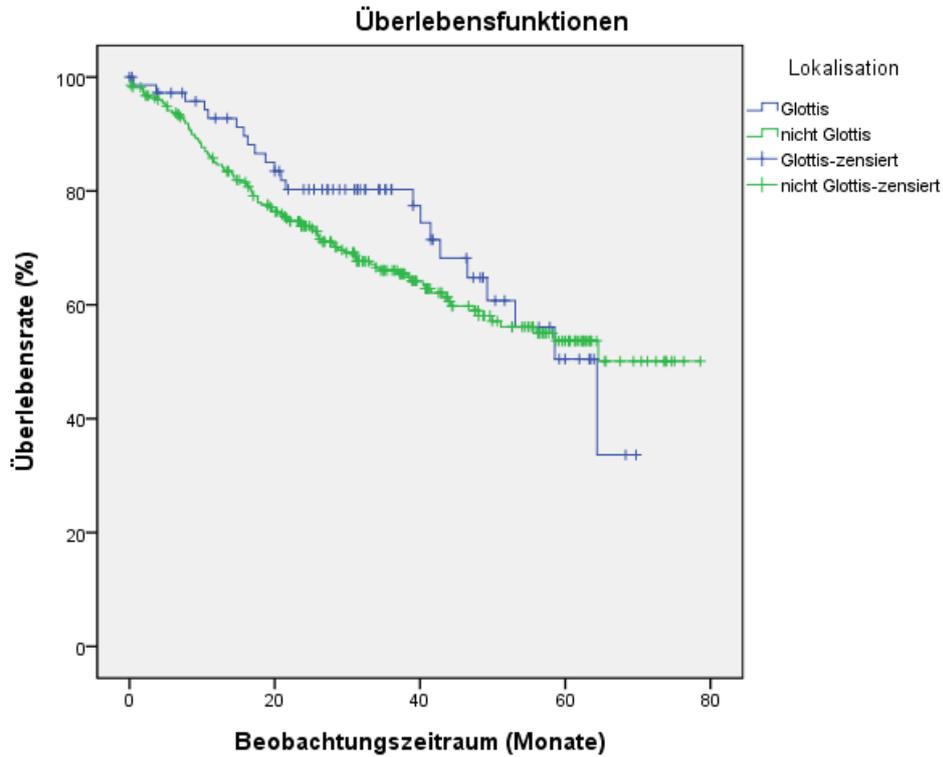


Abbildung 15: Einfluss der Lokalisation auf das OS

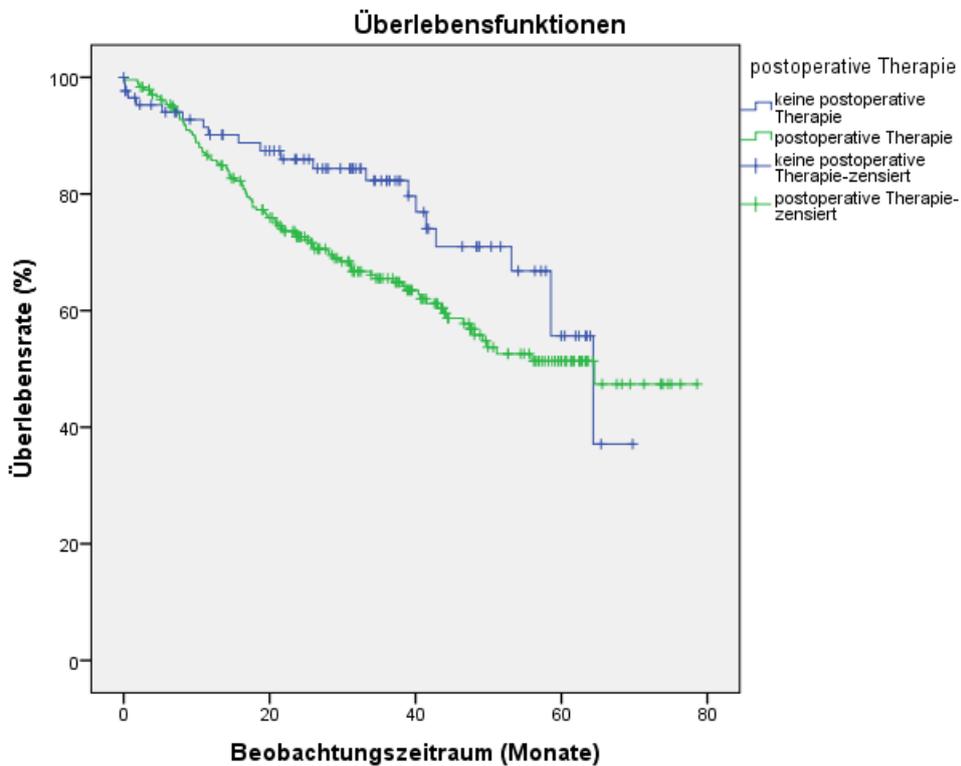


Abbildung 16: Einfluss der postoperativen Therapie auf das OS

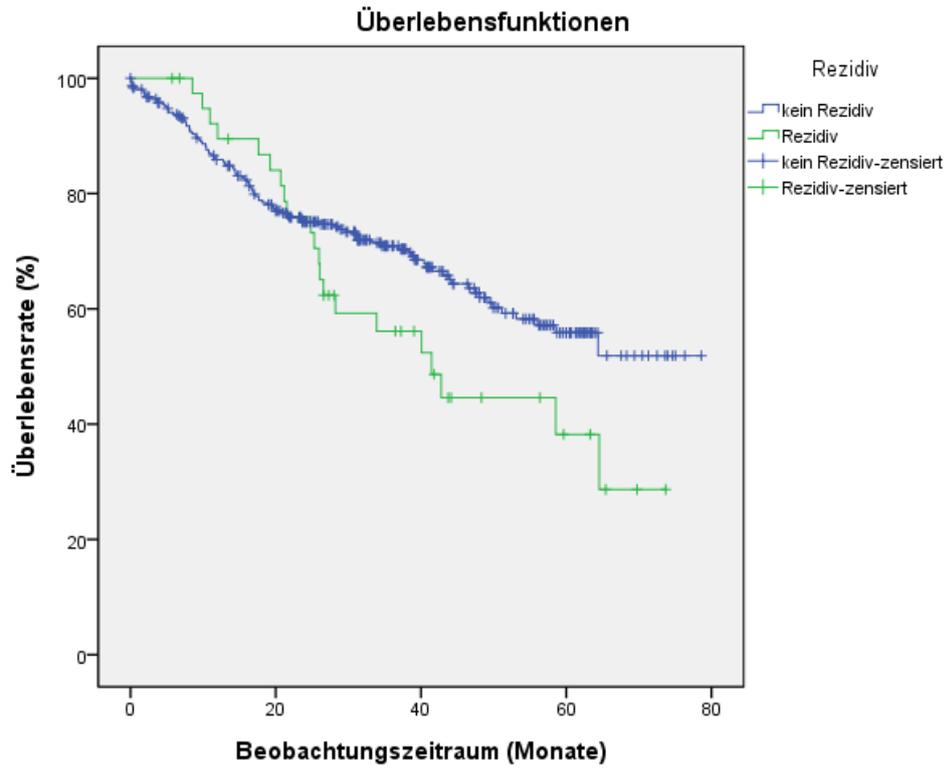


Abbildung 17: Einfluss eines Rezidivs auf das OS

Krankenspezifische Überlebensrate (DSS)

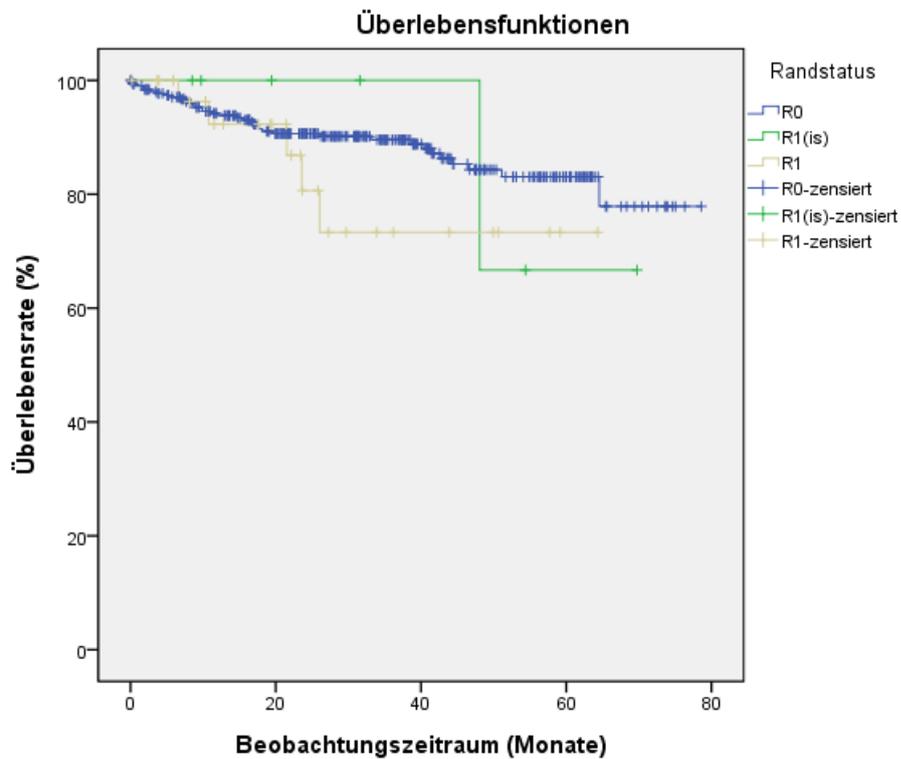


Abbildung 18: Einfluss des Randstatus auf das DSS

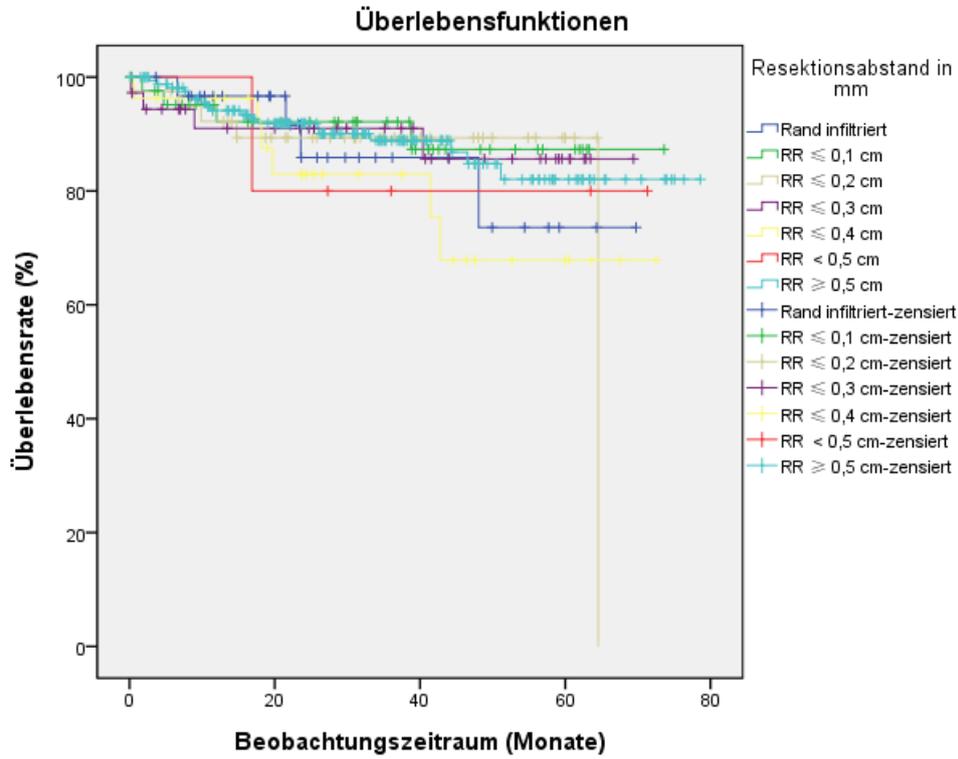


Abbildung 19: Einfluss des Resektionsabstandes (mm) auf das DSS

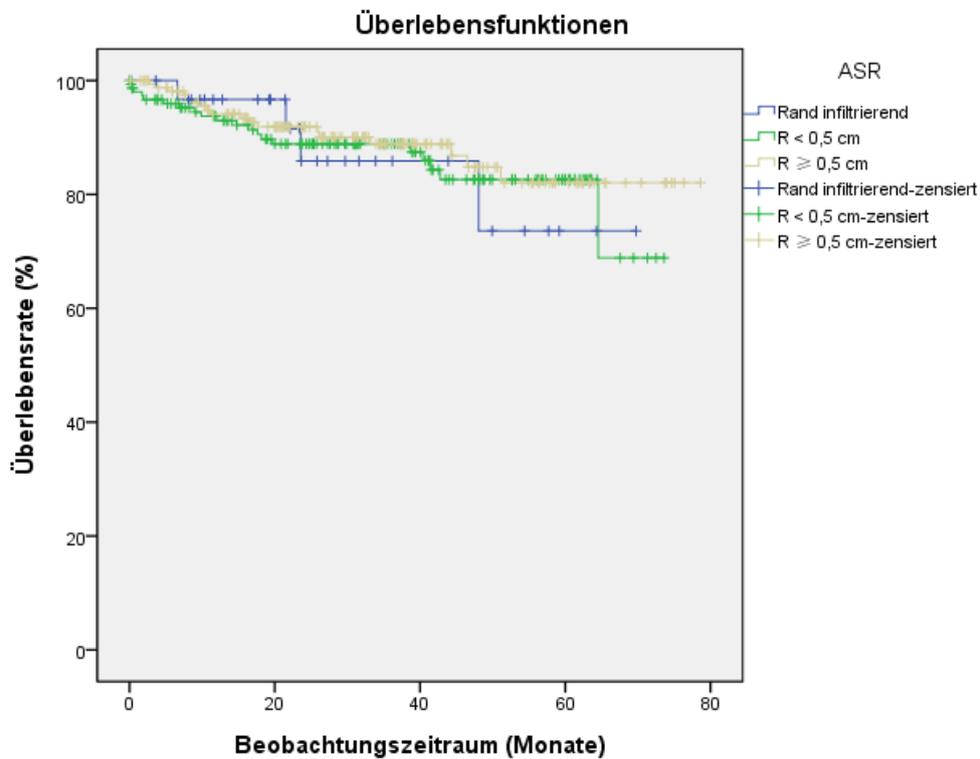


Abbildung 20: Einfluss des Resektionsabstandes (ASR) auf das DSS

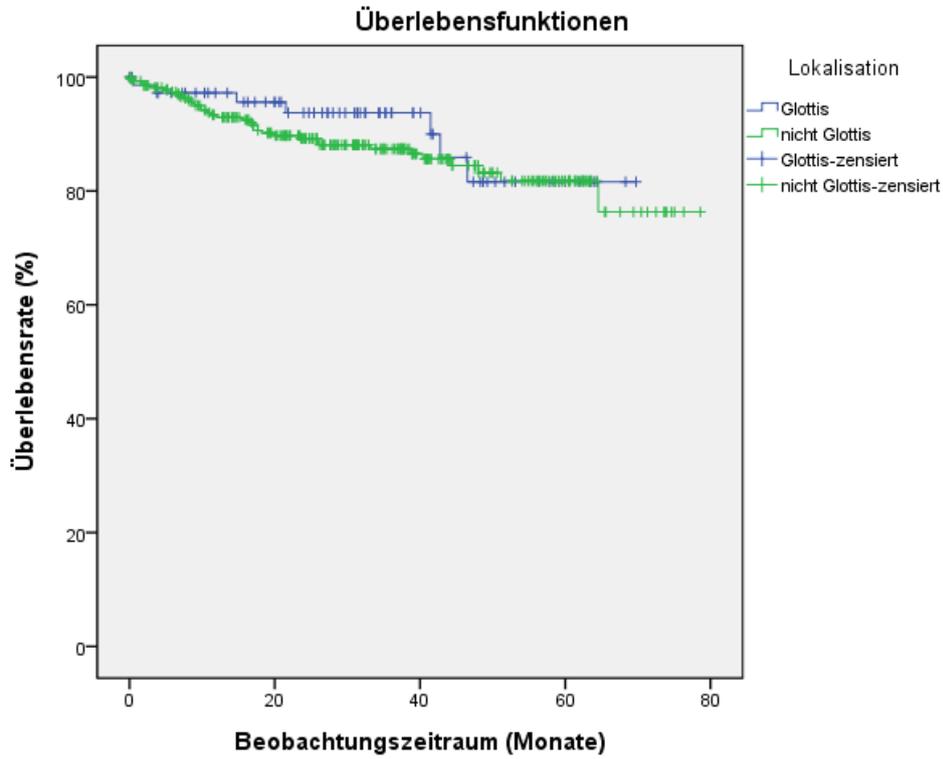


Abbildung 21: Einfluss der Lokalisation auf das DSS

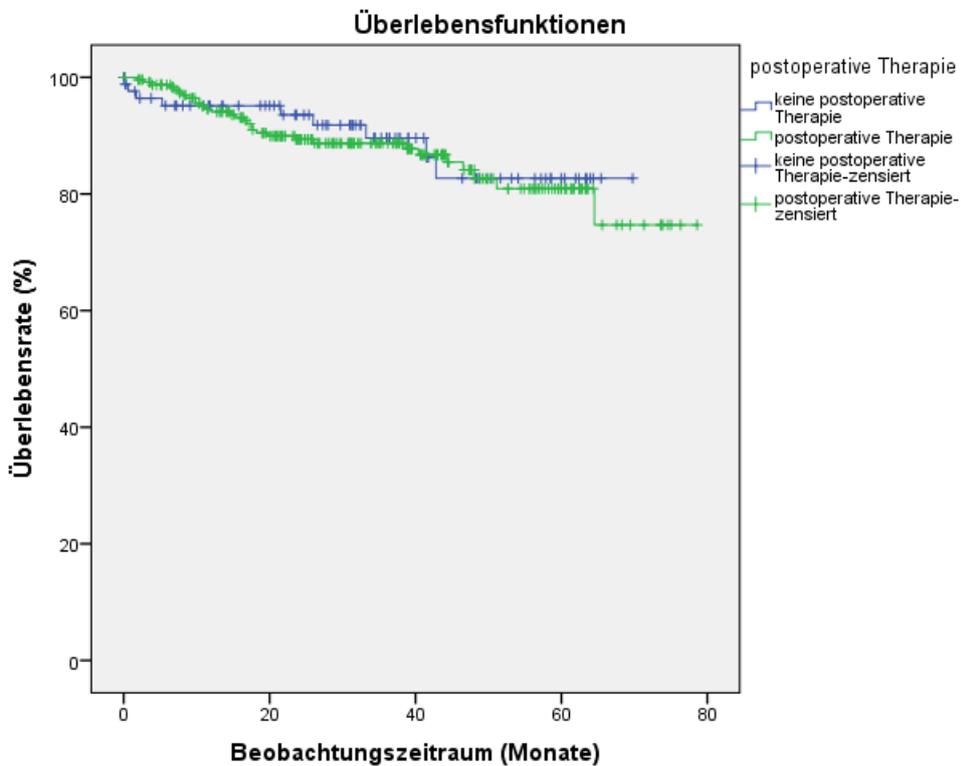


Abbildung 22: Einfluss der postoperativen Therapie auf das DSS

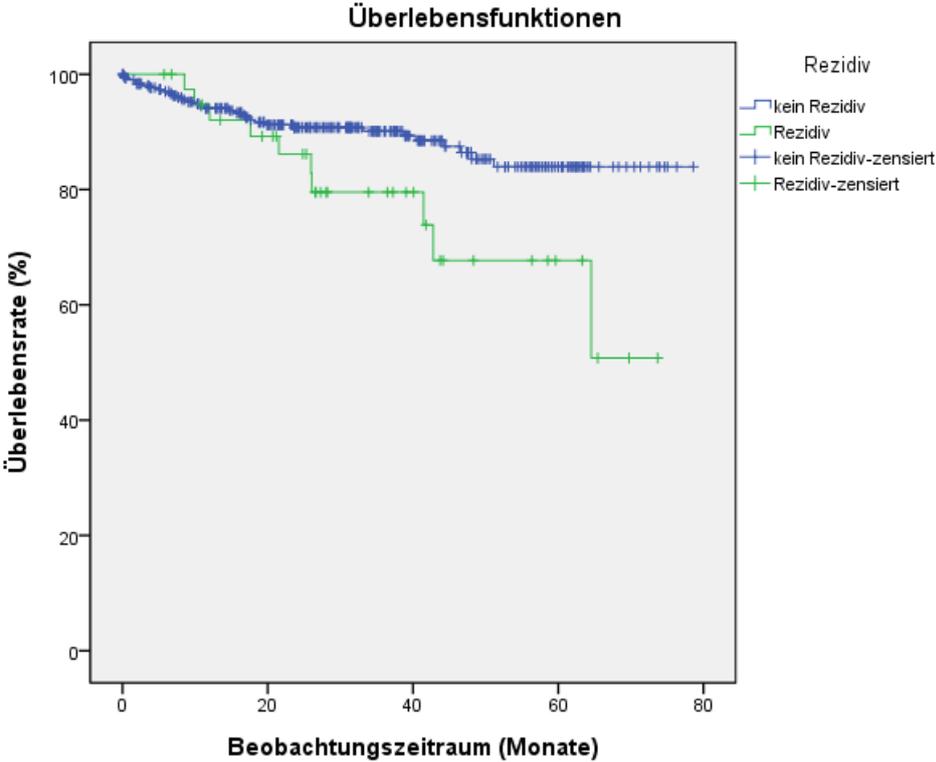


Abbildung 23: Einfluss eines Rezidivs auf das DSS

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zwecke einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....
Datum

.....
Unterschrift

Danksagung

Herrn Professor Dr. Christian Wittekind danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Bertolini, für ihre stets freundliche, zuvorkommende Unterstützung und die gute fachliche Betreuung.

Weiterhin danke ich Herrn Peter Krücken für die Hilfe bei technischen Fragen und die Einführung in die Datenbank des Instituts für Pathologie (DC-Pathos), sowie Dr. Maciej Rosolowski vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie für die statistische Beratung. Frau Transchel möchte ich für ihr Organisationstalent danken.

Dem Tumorzentrum Leipzig und dem Südwestsächsischen Tumorzentrum Zwickau danke ich für die Übermittlung der Sterbedaten.

Meiner Freundin und Kommilitonin Daniela Heints danke ich für viele motivierende und bereichernde Gespräche.

Besonders danke ich auch meinem Freund Jörg Heilmann für die emotionale Unterstützung und viele hilfreiche Ratschläge während der Anfertigung dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir das Studium und das Promotionssemester ermöglichten und mir immer helfend zur Seite standen.

Danke.