

A. Dietz¹ · J. Nollert¹ · H. Eckel³ · P. Volling⁴ · M. Schröder⁵ · S. Staar⁶ · C. Conradt⁷ · B. Helmke⁸
R. Dollner¹ · R. P. Müller⁶ · M. Wannemacher² · H. Weidauer¹ · V. Rudat²

¹HNO-Universitätsklinik Heidelberg, ²Strahlenklinik der Universität Heidelberg, ³HNO-Universitätsklinik Köln, ⁴HNO-Klinik, Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, ⁵HNO-Klinik, Städtische Kliniken Kassel, ⁶Strahlenklinik der Universität zu Köln, ⁷Institut für medizinische Biometrie, Universität Heidelberg, ⁸Pathologisches Institut der Universität Heidelberg

Organerhalt beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom durch primäre Radiochemotherapie

Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-Studie

Zusammenfassung

Einleitung. Bezug nehmend auf die vielversprechenden Ergebnisse internationaler Studien wurde erstmals in Deutschland eine prospektive multizentrische Phase-II-Studie zum Thema Organerhalt durch eine primäre Radiochemotherapie bei nur durch Laryngektomie beherrschbarem Larynx- und Hypopharynxkarzinom durchgeführt.

Methoden. Hierbei wurden 30 Patienten mit Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinomen im Stadium II bzw. III (UICC) eingebracht, von denen 28 protokollgerecht behandelt wurden und im Follow-up evaluiert werden konnten. Als Ausschlusskriterien wurden neben den üblichen Kontraindikationen einer Radiochemotherapie die Larynxknorpelinfektion, der N2C-Status und die über die Laryngektomie hinausgehende Notwendigkeit einer Lappenrekonstruktion herangezogen. Als primäre Radiochemotherapie kam eine akzelerierte „concomitant boost“ Radiochemotherapie (GHD: 66 Gy) mit Carboplatin (70 mg/m²KO in der 1. und 5. Woche) zur Anwendung. Das Restaging wurde 1 Monat nach Therapieende durchgeführt und ggf. die Indikation zur Salvage-Laryngektomie gestellt.

Ergebnisse. Nach einer Beobachtungszeit von 1 Jahr zeigte sich bei 20 der 28 Patienten (71%) eine stabile komplette Remission bei funktionell intaktem Larynx ohne Tracheostoma. Von diesen 20 Patienten entwickelten

sich in 3 Fällen pulmonale Metastasen, in 1 Fall ein bronchiales Zweitkarzinom und in 3 Fällen zervikale Lymphknotenmetastasen, die eine Neck-dissection erforderlich machten. Von den 8 restlichen Patienten entstand bei 4 ein laryngektomiepflichtiges Rezidiv, 1 Patient musste ödembedingt tracheotomiert werden und 3 Patienten verstarben, wobei in 2 Fällen ursächlich Tumorprogress und in einem Fall therapiebedingte Komplikationen (Sepsis nach Wundheilungsstörungen in Folge der Salvage-Laryngektomie) auftraten.

Schlussfolgerung. Das Protokoll war insgesamt gut durchführbar und wurde von den Patienten akzeptabel toleriert. Problematisch anzusehen ist allerdings die Rezidivdiagnostik, die in 2 Fällen inoperable Rezidive aufgrund therapiebedingter Veränderungen übersah, sowie die Salvage-Chirurgie, die in einem Fall zu tödlichen Komplikationen führte. Trotz des relativ guten 1-Jahres-Funktionserhaltungsergebnisses zeigt die vorliegende Studie auf, dass eine vorge-schaltete Induktionstherapie (vorzugsweise Chemotherapie) im Sinne einer besseren Patientenselektion Vorteile bieten könnte. Weitere Studien sollten diese Frage bearbeiten.

Schlüsselwörter

Larynxkarzinom · Organerhalt · Radiochemotherapie · Rettungschirurgie

Aus dem klinischen Alltag wissen wir, dass sich viele Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinomen dem Rat des Arztes zur kompletten Laryngektomie mangels derzeit empfohlener onkologisch gleichwertiger Alternativkonzepte anschließen. Genauso ist auffällig, dass trotz bemerkenswerter Integrationsarbeit der Kehlkopfloosenverbände und Fortschritte der Stimmrehabilitation der Anteil der Patienten steigt, die eine Kehlkopfentfernung strikt ablehnen. Dies ist u. a. darin begründet, dass die Konsequenzen der Laryngektomie durch die Reduktion des Geruchs- und Geschmacksempfindens im Vorfeld nur schwer vermittelt werden können. Außerdem wird der Laryngektomierte durch den Wegfall der Filter-, Erwärmungs-, Ventil- und Befeuchtungsfunktion des oberen Aerodigestivtraktes in seinem Lebensraum mehr oder weniger eingeschränkt. Darüber hinaus empfinden viele Patienten das Tracheostoma und die Kehlkopfloosigkeit als Beschneidung ihrer gesellschaftlichen Integration.

Bei differenzierter Durchsicht der aktuellen Literatur fällt auf, dass die komplette Laryngektomie zunehmend

Priv.-Doz. Dr. Andreas Dietz
Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik,
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

A. Dietz · J. Nollert · H. Eckel · P. Volling
M. Schröder · S. Staar · C. Conradt
B. Helmke · R. Dollner · R. P. Müller
M. Wannemacher · H. Weidauer · V. Rudat

Organ preservation with primary simultaneous chemoradiation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer. Experience of a multi-centre phase II trial

Abstract

Introduction. Regarding the promising results of international trials we conducted the first German prospective multicentre phase II trial for organ preservation with primary simultaneous chemoradiation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Patients and methods. 28 of 30 recruited patients suffering from stage II and III (UICC) laryngeal and hypopharyngeal cancer were treated with primary simultaneous chemoradiation within an organ preservation program and monitored in follow-up of one year. Exclusion criteria included tumor infiltration of the laryngeal cartilage, bilateral neck nodes (N2c) and need for flap reconstruction in case of laryngectomy. The protocol included an accelerated concomitant boost chemoradiation (66 Gy) with Carboplatinum (70 mg/m² 1st and 5th week) and a restaging procedure one month after therapy. In case of residual disease, salvage laryngectomy and/or neck dissection were performed.

Results. After follow-up of one year 20 of 28 patients (71%) were presented with stable complete remission and functionally preserved larynx. Of these 20 patients 3 developed pulmonary metastases, 1 secondary primary carcinoma of the lung and 3 neck metastases which needed neck dissections. The other patients showed in 4 cases relapsing tumor which was indicated for laryngectomy. One patient needed tracheotomy because of persisting edema and 2 patients died due to tumor progress. One patient died after complications due to salvage surgery.

Conclusion. The organ preservation protocol was feasible with well tolerated early toxicity. Problems of screening for recurrent disease, salvage surgery and late toxicity should be noted and pronounced in patient information. Further studies should focus on the improvement of patient selection which could be realized by induction Chemotherapy (using new components like taxan) and/or use of prediction factors such as tumor volume and hemoglobin levels.

Keywords

Organ preservation · Laryngeal carcinoma · Chemoradiation · Salvage surgery

von chirurgisch organerhaltenden Therapieansätzen an größere Tumorstadien verwiesen wird. Von den erfolgreich praktizierten konventionellen Kehlkopfteilresektionen bis zur oralen Laserchirurgie werden sowohl für das Larynx- als auch für das Hypopharynxkarzinom enorme Fortschritte erzielt [7, 8, 26, 29]. Hat der Primärtumor eine gewisse Größe erreicht, erscheinen nach den herkömmlichen onkologischen Erkenntnissen kehlkopferhaltende primär chirurgische Konzepte nicht sinnvoll, sodass im Allgemeinen eine primäre Laryngektomie empfohlen wird [29]. Neben den rein onkologischen Kriterien muss hier auch der Funktionalität genügend Rechnung getragen werden. Nicht immer lässt sich eine Larynxteilresektion mit einem für den Patienten befriedigenden funktionellen Ergebnis durchführen (z. B. Daueraspiration nach supraglottischer Teilresektion unter Mitresektion größerer Teile des Zungengrundes; [14, 22, 28]).

Eine gleichwertige Alternative zur primären Laryngektomie beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom wird derzeit in Deutschland als Standard nicht empfohlen. Vor allem aber in den USA und Frankreich wurden in den letzten Jahren sog. Organerhaltungsprogramme als Alternative zur primären Laryngektomie beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom propagiert. Zwei große randomisierte, prospektive Studien zur organerhaltenden Therapie bei Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinomen der Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (332 Patienten; [32]) und der EORTC (194 Patienten; [17]) zeigten eine Äquivalenz der Überlebensraten nach kombinierter Chemo- und Strahlentherapie gegenüber der konventionellen Laryngektomie mit postoperativer Strahlentherapie bei medianen Nachbeobachtungszeiten von 98 bzw. 51 Monaten.

Hierbei handelt es sich v. a. um Induktionstherapieprotokolle mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, die im Falle einer partiellen oder kompletten Re-

mission eine primäre Strahlentherapie anschließen. Im Falle einer ausbleibenden kompletten Remission wird dann die sekundäre Laryngektomie („salvage“) und ggf. Neck-dissection empfohlen. Gegenüber der primären Laryngektomie und ggf. Neck-dissection mit postoperativer Nachbestrahlung wurde bei der primären Chemo- und Strahlentherapie kein signifikanter Überlebensnachteil gesehen. Bemerkenswert aber erschien der langfristige Kehlkopferhalt bei ca. 40–50% der Patienten.

Diese Studien belegten erstmals, dass eine organerhaltende Therapie mit gleichwertigen Überlebensraten im Vergleich zu einer kompletten Laryngektomie möglich ist. In beiden Studien wurde eine konventionelle strahlentherapeutische Fraktionierung durchgeführt. Mittlerweile zeigen Ergebnisse randomisierter Studien, dass eine Verbesserung der lokoregionären Kontrolle insbesondere bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren durch Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit durch alternative Fraktionierungskonzepte erreicht werden kann [5, 13]. Aus den vorliegenden Daten ist zu erwarten, dass eine Strahlentherapie mit verkürzter Gesamtbehandlungszeit durch die Anwendung einer alternativen Fraktionierung bei der larynxerhaltenden Strahlentherapie zu einer höheren lokoregionären Kontrolle führt. Dieser Effekt wird möglicherweise noch durch eine Intensivierung der Therapie durch eine simultane Chemotherapie verstärkt [31].

Aus diesem Grunde stellten wir uns in der vorliegenden Studie die Frage, ob der Ansatz einer primären simultanen akzelerierten Radiochemotherapie, also ohne vorgeschaltete Chemotherapie, als Organerhaltungsprotokoll beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom durchführbar ist und welchen Einfluss ein solches Protokoll auf die Salvage-Chirurgie hat.

Patienten und Methoden

In den Jahren 1997–2000 wurden im Verbund der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Strahlenklinik der Universität Heidelberg und weiterer Teilnahme der HNO- bzw. Strahlenklinik der Universität Köln, der städtischen Kliniken Kassel und des evangelischen Krankenhauses Oldenburg eine multizentrische pro-

Tabelle 1

Akzelerierte Radiochemotherapie mit Carboplatin

| Therapiewoche | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Carboplatin (70 mg/m ² i.v. 15 min) | Tag 1–5 | – | – | – | Tag 1–5 |
| Radiatio (2 Gy/Tag) | Tag 1–5 | Tag 1–5 | Tag 1–5 | Tag 1–5 | Tag 1–5 |
| „boost“ (1,6 Gy/Tag) | 0 | 0 | 0 | + | + |
| Gesamtdosis: 66 Gy | | | | | |

spektive Phase-II-Studie zum Organerhalt des nur durch Laryngektomie beherrschbaren Larynx- und Hypopharynxkarzinoms mittels primärer simultaner akzelerierter Radiochemotherapie mit Carboplatin durchgeführt.

Die Bestrahlungstechnik beinhaltet opponierende Gegenfelder mit 2 Gy Einzeldosis zu 5 Fraktionen pro Woche des Primärtumors und der Lymphabflussstationen in Maskenfixierung und individueller Ausblockung. Die Gesamtdosis belief sich auf 50 Gy, wobei zusätzlich 10-mal 1,6 Gy im Bereich des makroskopischen Tumorbefalls in der 4. und 5. Behandlungswoche als „concomitant boost“ appliziert wurden. Die erste tägliche Bestrahlungsfraction wurde auf die Primärtumorregion unter Einbeziehung der gesamten regionären Lymphabflussgebiete appliziert. Die Concomitant-boost-Fraction wurde nach einem Erholungsintervall von mindestens 6 h nur noch auf den makroskopischen Primärtumor und befallene Lymphknoten eingestrahlt. Die Bestrahlung wurde mit dem Gammatron und die Bestrahlungsplanung rechnergestützt mit der in der Universitätsstrahlenklinik Heidelberg entwickelten Software „ZIVIPLAN HD“ durchgeführt.

Zusätzlich wurde Carboplatin in einer täglichen Dosis von 70 mg/m² i.v. (periphere Verweilkanüle) am 1.–5. Tag und 28.–33. Tag infundiert. Die Therapie wurde in der ersten, vierten und fünften Woche stationär und in der zweiten und dritten Woche ambulant durchgeführt (Tabelle 1).

Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurde nach Abstimmung mit den Erfahrungen aus Frankreich und USA erstrangig der Tumorstatus nach UICC (1997) des histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinoms definiert. Eingeschlossen wurden.

T2-, T3- sowie T4-Glottiskarzinome ohne Knorpeldurchbruch, bei denen eine Larynxteilresektion kontraindiziert oder in der jeweiligen Klinik nicht üblich ist, die aber durch Laryngektomie beherrschbar sind. Der Schildknorpel durfte nicht durchbrochen und das Umgebungsgebe nicht infiltriert sein, da hier durch eine Radiochemotherapie eine komplette Remission (CR) von mindestens 50% nicht zu erwarten ist.

Supraglottische Karzinome im Stadium T1, T2, T3 sowie T4 ohne Knorpeldurchbruch, bei denen eine Larynxteilresektion kontraindiziert ist, die aber durch Laryngektomie und ggf. Zungengrundteilresektion beherrschbar sind, wurden akzeptiert. Als T1-Tumore kamen hier primäre Petioluskarzinome in Betracht. Infiltration des präepiglottischen Raumes sowie des Zungengrundes bis maximal 1 cm war noch zulässig.

T1-, T2-, T3- sowie T4-Hypopharynxkarzinome ohne Knorpeldurchbruch, bei denen sich eine Hypopharynx- und Larynxteilresektion verbietet, die aber durch eine Laryngektomie und Hypopharynxteilresektion beherrschbar sind, konnten in das Organerhaltungsprotokoll aufgenommen werden. Wenn initial absehbar war, dass eine Lappenplastik zur Pharynxrekonstruktion notwendig würde oder eine Infiltration des Ösophagusmundes bzw. Schildknorpels bestand,

stellte dies eine Kontraindikation zur primären Radiochemotherapie dar.

N(Nodal)-Status. No-, N1-, N2a- und N2b-Situationen wurden in die Studie eingeschlossen. Bilaterale Lymphknotenmetastasen (N2c) bei Maximaldurchmesser >1,5 cm sowie N3-Status stellten eine Kontraindikation dar, da hier durch Radiochemotherapie eine komplette Remission von mindestens 50% der eingebrachten Patienten nicht zu erwarten ist.

M-Status. Fernmetastasen stellten ein Ausschlusskriterium dar.

Darüber hinaus wurden folgende Eckpunkte des Allgemeinzustandes und der Organfunktionen als Einschlusskriterien gefordert: keine chemo- oder radiotherapeutische Vorbehandlung; Alter >18 Jahre und <75 Jahre bei Diagnosestellung; Allgemeinzustand nach WHO-Grad 0 bis maximal 2; Blutbild: Leukozyten >40.000/mm³ einschließlich Granulozytenzahl >2000/mm³, Thrombozytenzahl >100.000/mm³; adäquate Nierenfunktion, definiert mit Serumkreatinin und Harnstoff im Normbereich, Kreatininclearance >60 ml/min/1,72 m²; adäquate Leberfunktion mit SGOT, SGPT und Bilirubin im Normbereich; im Normbereich liegende Elektrolyte; Narkoserisiko normal bis gering erhöht; keine akuten Infektionen; kein Fieber und Einverständnis des Patienten.

Protokoll

Das Organerhaltungsprotokoll wurde nach Einschluss des Patienten in folgender Weise durchgeführt (Abb. 1):

Prätherapeutisch wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Panendoskopie in Narkose mit Probeexzisionen, histopathologische Begutachtung mit Angabe des Differenzierungsgrades, Computertomo-

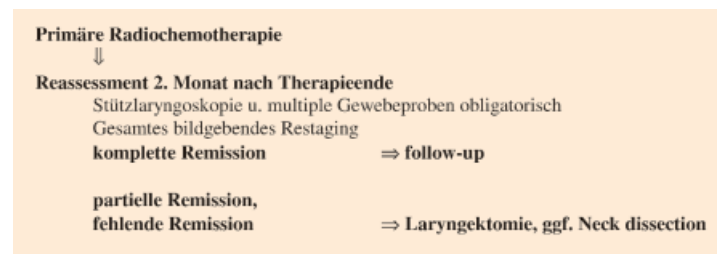


Abb. 1 ▲ Organerhaltungsprotokoll unter Einsatz einer primärer simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin (Tabelle 1) und anschließendem Procedere

Tabelle 2

Akute Nebenwirkungen während der Therapie: Anzahl der Patienten mit Grad 3–4 Nebenwirkungen gemäß CTC (n=28)

| Nebenwirkung | Nach Woche 1 | Nach Woche 2 | Nach Woche 3 | Nach Woche 4 | Nach Woche 5 |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Übelkeit | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Erbrechen | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Ösophagitis, Dysphagie | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Mukositis | 0 | 1 | 3 | 6 | 7 |
| Dyspnoe | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Kehlkopf (RTOG) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gehör, Hörvermögen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Haut, Unterhaut lokal | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Infektion | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Hämoglobin <12 | 0 | 1 | 8 | 8 | 9 |
| Leukozyten <3000 | 0 | 0 | 1 | 3 | 6 |
| Thrombozyten <100.000 | 0 | 1 | 10 | 5 | 0 |

graphie der Gesicht- und Halsregion, Röntgenkontrastuntersuchung der Speiseröhre, Sonographie des Halses und der Supraklavikulargruben, Einordnung des Primärtumors und befallener Lymphknoten in das TNM-System gemäß UICC, Skelettszintigraphie, Oberbauchsonographie, Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen, ausführlicher internistischer Status, EKG in Ruhe, Echokardiogramm (nur bei Verdacht auf Herzinsuffizienz), Sonographie des Abdomens, Blutbild mit Differenzierung, Elektrolyte, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin) und Kreatinin-clearance, Leberenzyme (GOT, GPT, γ -GT) einschließlich Bilirubin, AP, LDH, Gesamteiweiß, Gerinnungsstatus (Quick, pTT, TZ), Zahnsanierung.

Während der Therapie wurden regelmäßig folgende Untersuchungen wöchentlich durchgeführt (Woche 1–5): Blutbild mit Differenzierung, Nieren- und Leberwerte, Gerinnungsstatus, klinische Untersuchung mit Festlegung des Remissionsstatus, klinische Untersuchung mit Beurteilung von Haut- und Schleimhautreaktionen (nach WHO), Sonographie des Halses und der Supraklavikulargruben, getrennte klinische Beurteilung der Regression von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen.

Die Dokumentation der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie des Krankheitsverlaufes erfolgte auf den Erhebungsbögen des von uns erstellten Dokumentationsbuches. Die ausgefüllten Bögen wurden zur Auswer-

tung an das Zentrum für biometrische Betreuung von Therapiestudien der Universität Heidelberg (ZMBT) zur Auswertung weitergeleitet. Die erste Einsendung erfolgte nach der ersten Nachuntersuchung (2 Monate nach Therapieende). Die offizielle Dokumentation war 6 Monate nach Beendigung der Therapie abgeschlossen. Die Datenhaltung und -verarbeitung erfolgte innerhalb des ZMBT auf einem HP-Workstationnetz mit einem zentralen Server unter SAS (Statistical Analysis System).

Die genannten Studien, sowie das notwendige Monitoring und die Gewebe- bzw. Blutentnahmen wurden von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg begutachtet und genehmigt. Das Votum entspricht den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki 1964. Alle Patienten haben eine Einwilligungserklärung unterzeichnet.

Ergebnisse

Die zum Stichtag 01.01.2001 terminierte definitive maximale Laufzeit der Studie betrug 2,3 Jahre (mediane Nachbeobachtungszeit: 18 Monate). Insgesamt wurden 29 Patienten (28 Männer, 1 Frau) eingeschlossen (Alter: Median: 62 Jahre, Range 44–76; 10 Patienten Heidelberg, 11 Köln, 5 Oldenburg, 3 Kassel). Der Karnofsky-Index betrug bei 2 Patienten 80%, bei 21 Patienten 90% und bei 6 Patienten 100%. Lediglich 1 Patient (Heidelberg) schied ohne Angabe von Gründen während der Therapie aus. Alle

28 Patienten wurden protokollgerecht behandelt.

Tumorstatus

Bei den in der Studie protokollgemäß behandelten Patienten handelte es sich um 18 Patienten mit Glottis-, um 5 Patienten mit Supraglottis- und um 5 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen. Die Glottiskarzinome teilten sich in 2-mal T2- und 16-mal T3-Befunde auf. Die supraglottischen Karzinome boten die Verteilung: 3-mal T2, 2-mal T3. Die Hypopharynxkarzinome zeigten die Klassifikation: 1-mal T2, 2-mal T3, 2-mal T4. In 13 Fällen bestand ein No-Status der Halslymphknoten, in 3 Fällen N1, in 6 Fällen N2b und in 6 Fällen N2c. In allen Fällen wurde in den verschiedenen Studienzentren die Indikation einer Laryngektomie gestellt und eine Larynxteilresektion als nicht sinnvoll erachtet. Die Ausgangslaborwerte entsprachen den Einschlusskriterien. Insbesondere der mittlere Ausgangshämoglobinwert lag bei 14,6 g/dl (Median: 14,6 g/dl; Minimalwert: 11,3 g/dl; Maximalwert: 17,1 g/dl).

Toxizität

Die akuten Nebenwirkungen unter Therapie sind in Tabelle 2 dargestellt. Zur im Vordergrund stehenden Akuttoxizität wurden die Mukositis der Mund- und Rachenschleimhäute sowie Anämie und Thrombozytopenie Grad 3–4 (CTC) ab der 3. Therapiewoche gezählt. Tabelle 3 gibt Aufschluss über die Spättoxizität, bei der vor allem Ödeme der Rachen- und Kehlkopfregion und Xerostomie der Mund-Rachen-Region hervorstachen. In einem Fall wurde ein langfristiges Larynxödem Grad 4 beobachtet, das zu einer dauerhaften Tracheotomie führte.

Therapieansprechen und 1-Jahres-Follow-up

Bei der Kontrolluntersuchung (Reassessment) 2 Monate nach Therapieabschluss wurden bei 23/28 Patienten komplette Remissionen gesehen (Tabelle 4). Abbildung 2 stellt zusammengefasst den weiteren Verlauf sämtlicher Patienten nach einem Jahr dar.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr konnte bei 71% der Patienten

Tabelle 3

Späte Nebenwirkungen (nach LENT-SOMA): Nebenwirkungen 3 Monate nach Reassessment (Anzahl der Patienten bei n=28)

| | | | Grad 0 | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|---------------------------------------|----------------|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Kehlkopf | S | Schmerzen | 12 | 7 | 5 | 0 | 0 |
| | | Stimme, Heiserkeit | 0 | 11 | 9 | 5 | 0 |
| | | Atmung | 16 | 8 | 1 | 0 | 0 |
| | O | Ödem | 3 | 2 | 14 | 6 | 0 |
| | | Schleimhautintegrität | 6 | 14 | 4 | 0 | 1 |
| | | Atmung | 16 | 7 | 2 | 0 | 0 |
| | M | Schmerzen | 11 | 9 | 4 | 0 | 0 |
| | | Heiserkeit | 1 | 12 | 8 | 3 | 0 |
| | | Respiration | 16 | 6 | 1 | 0 | 0 |
| Schleimhaut: Mund- und Pharynxbereich | S | Schmerzen | 15 | 3 | 5 | 0 | 0 |
| | | Dysphagie | 8 | 9 | 2 | 4 | 0 |
| | O | Schleimhautintegrität | 7 | 12 | 3 | 0 | 1 |
| | | Gewicht | 8 | 10 | 3 | 2 | 0 |
| | M | Schmerzen | 14 | 5 | 3 | 1 | 0 |
| | | Ulzeration | 19 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | Dysphagie | 9 | 7 | 4 | 3 | 0 |
| Haut, subkutanes Gewebe | S | Schuppung, Rauheit | 10 | 9 | 3 | 1 | 0 |
| | | Gefühlsstörung | 11 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| | O | Änderung der Pigmentierung | 4 | 10 | 9 | 0 | 0 |
| | | Ulkus, Nekrose | 20 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | | Teleangiiektasie | 18 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| | Fibrose, Narbe | Fibrose, Narbe | 5 | 10 | 5 | 3 | 0 |
| | | Atrophie, Kontraktion | 13 | 7 | 3 | 0 | 0 |
| | | Trockenheit | 4 | 7 | 10 | 2 | 0 |
| | M | Gefühlsstörung | 11 | 7 | 5 | 0 | 0 |
| | | Ulkus | 21 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | Ödem | 7 | 9 | 5 | 3 | 0 |
| | | Fibrose, Narbe | 5 | 12 | 5 | 1 | 0 |

ein funktionsfähiger Larynx erhalten werden. In 1 Fall musste ein dauerhaftes plastisches Tracheostoma angelegt werden, da aufgrund eines Larynxödems (nicht tumorbedingt) die Larynxfunktion aufgehoben wurde. In 2 Fällen wurde das Tumorrezidiv zu spät erkannt, sodass wir die Patienten wegen nicht mehr operabler Krankheit verloren haben. Beide Rezidive bzw. Tumorprogresssituationen traten innerhalb des 1. Jahres auf. Bei dem einen Patienten entwickelte sich eine subklavikuläre progrediente Metastase und bei dem anderen Patienten ein in die Halswirbelsäule infiltrierendes Hypopharynxkarzinom. In letzterem Fall enthielten die im Vorfeld aus dem ehemaligen Tumorareal entnommenen Biopsien wiederholt nekrotisches Material ohne histologischen Nachweis vitaler Tumorzellen, obgleich sich eine tumorsuspekte Ulzeration im

linken Sinus piriformis demarkierte. Das schließlich angefertigte Hals-Computertomogramm ließ keinen Zweifel an dem progredienten Tumorleiden (Abb. 3).

Schließlich muss auf einen Patienten hingewiesen werden, der in Folge der Therapie verstarb. Dieser Patient wurde mit einem T₃N₁M₀-Glottiskarzinom in die Studie aufgenommen. Da eine komplette Remission ausblieb, wurde nach dem Reassessment eine modifiziert radikale Neck-dissection, sowie eine Laryngektomie durchgeführt. Aufgrund einer persistierenden Pharynxfistel wurde in einer zweiten Sitzung eine Fisteldeckung mittels eines Musculus-pectoralis-Lappens durchgeführt. Aufgrund von Wundheilungsstörungen nach der genannten Salvage-Operation verstarb der Patient 9 Monate nach Therapieende an einem septisch-toxischen Herz-Kreislauf-Versagen mit Bronchopneumonie.

Zwei Patienten lehnten trotz gesichertem, gut resektablem Tumorrezidiv die Salvage-Laryngektomie ab und wurden einer Chemotherapie zugeführt (Abb. 2).

Diskussion

Nach den vorliegenden Daten ist das von uns gewählte Protokoll gut durchführbar und zufriedenstellend von allen Patienten toleriert worden. Verglichen mit den Daten der Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (332 Patienten; [32]) und der in der Einleitung genannten EORTC-Studie (194 Patienten; [17]), schneidet unsere Studie nach den 1-Jahres-Daten mit 71% funktionellem Larynxerhalt relativ gut ab, obgleich eine abschließende Wertung des Organerhalts und des Überlebens erst nach 3 bzw. 5 Jahren erfolgen sollte. Allerdings haben wir im anschließenden Follow-up teilweise gravierende Probleme gesehen, die diskutiert werden müssen. Zu nennen ist das therapiebedingte Larynxödem, das in einem Fall zur dauerhaften Tracheotomie zwang und damit faktisch funktionell einer Laryngektomie gleichkam. Darüber hinaus ist ein Todesfall nach Komplikationen infolge der Salvage-Laryngektomie zu bedauern. Schließlich bereitete die Rezidivdiagnostik erwartungsgemäß Schwierigkeiten und führte in einem Fall zum Übersehen eines nicht mehr kurablen Tumorprogresses.

Rezidivdiagnostik

Bei den Patienten, die in ein solches Programm eingebracht werden, handelt es sich um gut primär operable Larynx- und Hypopharynx-tumore, die nach einer primären Laryngektomie relativ leicht und sicher kontrolliert werden können. Den Vorteil des Organerhalts

Tabelle 4

Gesamtremission 2 Monate nach Therapieabschluss

| | Gesamtremission |
|---------------------|-----------------|
| Komplette Remission | 24 |
| Partielle Remission | 3 |
| „No change“ | 0 |
| Tumorprogress | 1 |

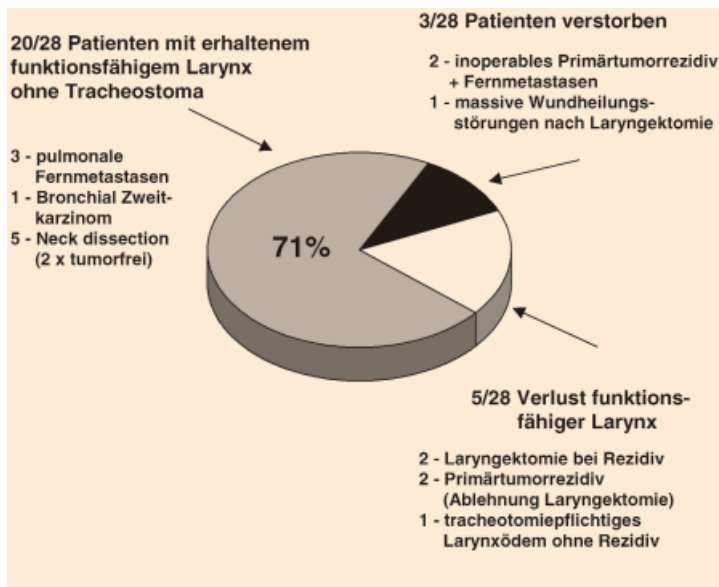


Abb. 2 ▲ **Ergebnis 1 Jahr nach Therapie (n=28). Maximale Nachbeobachtungszeit 2,3 Jahre**

mittels eines solchen Programms kauft man mit dem Nachteil der erschwerten Rezidivdiagnostik ein. Wie auch in der vorliegenden Studie dokumentiert, kommt der therapiebedingten Mukositis und den später auftretenden Larynxödemen eine besondere Bedeutung zu (Früh- und Spättoxizität). Im Einzelfall kann es äußerst schwierig sein, das aufgetretene Larynxödem entweder als Strahlenspätreaktion oder als lokales Rezidiv richtig einzuordnen.

Die eigenen Untersuchungen an einem Kollektiv von 68 Patienten, die in den Jahren 1992–1995 mit einer akzelebrierten Radiochemotherapie wegen fortgeschrittener Rachenkarzinome behandelt wurden, bestätigen diesen diagnostischen Konflikt. Bei 10 Patienten dieses Kollektivs war das posttherapeutische Larynxödem unmittelbarer Hinweis oder Vorbote auf einen in den folgenden Wochen aufgetretenen Tumorprogress [3]. Nach einer Übersicht von O'Brien [21] sollen 50% der ernsteren Larynxödeme auf ein lokales Rezidiv bei primär bestrahlten Larynxkarzinomen hinweisen. Bekanntlich aber ist es sehr schwer, bioptisch das durch ein Ödem maskierte Rezidiv zu finden. Auch wiederholt negative Biopsien können das Vorhandensein eines Residualtumors oder Rezidivs nicht ausschließen, was bei einem Patienten unseres Kollektivs einen tödlichen Ausgang nahm (Abb. 3).

Bahadur et al. [1] berichteten über eine Serie von 52 Patienten nach Strah-

lenthherapie, die nach der Salvage-Laryngektomie ein histologisch gesichertes Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom zeigten. Allein aufgrund klinischer Zeichen wie persistierender Larynxödeme oder Larynxfixation wurde eine Laryngektomie durchgeführt, obgleich sämtliche im Vorfeld genommenen Biopsien negativ waren. Auch wenn bekanntlich nach Strahlentherapie von Kopf/Halstumoren einzelne residuale Tumorzellverbände in sonst narbig oder ödematös verändertem Gewebe zurückbleiben können und damit einer Biopsie schwer zugänglich sind [34], konnten wir uns bislang der Forderung einer positiven Histologie vor Laryngektomie nicht entziehen. Abbildung 4 zeigt die Situation eines glottischen T₃-Larynxkarzinoms nach Radiochemotherapie, bei dem sich der Residualtumor unter dem Taschenband versteckte und von einer ausgedehnten Ödem- und Nekrosezone maskiert wurde.

Bei zunehmender Verbreitung der Organerhaltungsprotokolle werden wir jedoch gezwungen, über Strategien der rechtzeitigen Rezidiverkennung nachzudenken. Mukherji [19] untersuchte bei 61 Patienten mit Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinomen die Veränderungen nach Strahlentherapie im CT. Er betonte, dass spezielle Veränderungen zu erwarten seien und bei der richtigen Interpretation ein Rezidiv ausgeschlossen werden könnte. Jordan u. Piotrowski [16] sehen ein bleibendes oder zunehmendes

Larynxödem sowie eine auftretende Asymmetrie der Larynxschwellung als Rezidivzeichen. Quillin [24] führte bei Patienten mit Larynxödem nach Strahlentherapie eine Doppelkontrastpharyngographie durch. Er sah die asymmetrische Larynxschwellung nicht als Rezidivzeichen an und betonte, dass diese Schwellung häufig auf der Seite des ehemaligen Tumors vorkommen würde. Lediglich Schleimhautunregelmäßigkeiten, Ulzerationen und fokale Gewebmassen seien signifikante Zeichen für ein lokales Rezidiv.

Die an unserem Kollektiv durchgeführte Rezidivdiagnostik mittels CT führte eher zu unspezifischen Veränderungen in der posttherapeutischen Kontrolle, obgleich das in Abb. 3 beschriebene perifokale Ödem im linken Sinus piriformis schon in der ersten posttherapeutischen Kontrolle 3 Monate nach Therapieende vor Erscheinen der demarkierten Nekrose auftrat (Abb. 5). Die aufgrund dieses suspekten CT-Befundes wiederholt entnommenen Biopsien zeigten bedauerlicherweise keine vitalen Tumoranteile, sodass wir zuwarteten.

Greven et al. [10] untersuchten den Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) mit 18F-2fluoro-2deoxyglucose (FDG). Ein Rezidiv in einem ödematös veränderten Larynx nach Strahlentherapie sei durch diese Diagnostik relativ sicher zu entdecken. Die von uns am Rande der vorliegenden Studie durchgeführte FDG-PET-Rezidivdia-



Abb. 3 ▲ **Tumorprogress (Pfeil) linker Hypopharynx (T3N2bM0) mit Infiltration der Halswirbelsäule 6 Monate nach Abschluss der primären Radiochemotherapie. Der Patient entwickelte in gleicher Zeit eine Lungenmetastase und verstarb 3 Monate später in Folge des Tumorleidens**

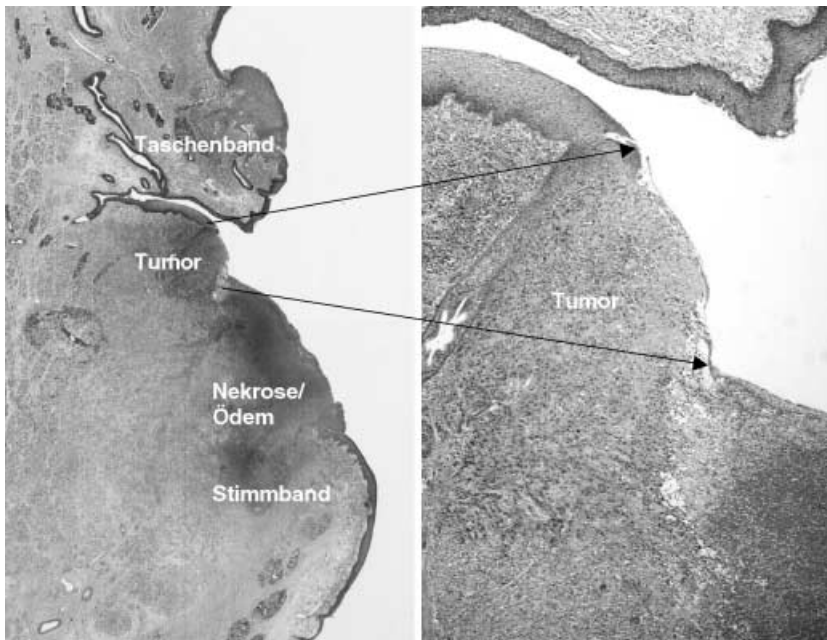


Abb. 4 ▲ Histologische Schnitte durch ein glottisches T3-Larynxkarzinom bei Zustand nach primärer organerhaltender Radiochemotherapie. Linkes Bild zeigt den transversalen Schnitt durch Stimmband, Sinus Morgagni und Taschenband. Der Anteil des Residualkarzinoms wird unter dem Taschenband versteckt und nach mediokaudal von einem ausgedehnten Ödem bzw. einer Nekrose maskiert. Das rechte Bild zeigt in Vergrößerung das Residualkarzinom (Pfeile)

gnostik führte zu teilweise verwirrenden Befunden und soll an anderer Stelle publiziert werden.

Salvage-Chirurgie

Neben der erschwerten Rezidivdiagnostik kommt aber auch der Operabilität nach Radiochemotherapie eine große Bedeutung zu. In unserer Studie haben wir einen Patienten infolge massiver Wundheilungsstörungen mit konsekutiver generalisierter Sepsis nach Salvage-Chirurgie verloren. Dieses Ereignis ist unter Berücksichtigung der Literatur eher als Ausnahme zu werten. Unter dem Licht dieser Erfahrung jedoch erscheint es jedoch äußerst wichtig, Prädiktoren eines guten Therapieansprechens auf die Radiochemotherapie zu definieren, um den Anteil der Salvage-Operationen nach Radiochemotherapie möglichst gering zu halten.

In den beiden großen internationalen Studien wurde mittels einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil dieser „Schalter-Effekt“ geprüft und führte im Falle einer ausbleibenden mindestens partiellen Remission zur sofortigen Operation. Wundheilungsstörungen nach alleiniger Chemotherapie sind erfahrungsgemäß un-

vergleichlich geringer als nach Radiotherapie beschrieben. Ein „Aussortieren“ von Nonrespondern erscheint durch die Induktionschemotherapie gewährleistet zu sein. Allerdings haben auch Le Febvre [17] und Wolf [32] im Verlauf ihrer Studien genügend Salvage-Laryngektomien nach Radiotherapie durchführen müssen, sodass auch hier das Problem der Wundheilungsstörungen bleibt.

Speziell aus dem französischen Schrifttum und auch aus der eigenen Erfahrung ist lange bekannt, dass bei persistierenden Pharynx fisteln speziell die Revisionsoperation mittels eines gestielten Pectoralis-major-Lappens in der Regel zu einem suffizienten Fistelverschluss führt. Auf diese Problematik ist der Patient im Vorfeld des Organerhaltungsprogramms ausführlich vorzubereiten. Schließlich ist am Beispiel des Patienten aus Abb. 4 hervorzuheben, dass zur Sicherung der Diagnose bei glatter Schleimhautoberfläche 7 tiefe Biopsien notwendig waren, von denen nur eine spärlich vitales Tumorgewebe enthielt. Die Ausdehnung des Tumors kam schließlich erst bei Aufarbeitung des Laryngektomiepräparates zur Darstellung. Wenn initial die Indikation zur Laryngektomie gestellt wurde, sollte das Rezi-

div ebenso aufgrund der vorher schwer eingrenzenden Tumorresiduen ebenso laryngektomiert werden. Unseres Erachtens sollten Larynxteilresektionen als Salvage-Chirurgie nur sehr kritisch indiziert werden.

Induktionschemotherapie

Die Erkenntnis, nach der eine Chemotherapie als guter Prädiktor für das Ansprechen auf eine Strahlentherapie zu werten ist, wird durch die Beobachtung in zahlreichen Studien, wonach eine Induktionschemotherapie verglichen mit einer alleinigen Strahlentherapie nur wenig Benefit für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen brachte, relativiert [2, 11, 20, 23, 30]. Vokes et al. [33] berichteten kürzlich von einem Larynx-Organerhaltungsprotokoll, bei dem keine Induktionschemotherapie, sondern eine primäre simultane Radiochemotherapie (75 Gy) mit Cisplatin, 5-FU und Hydroxyurea zur Anwendung kam (76 Patienten, 93% Stadium IV). Das 3-Jahres-progressionsfreie-Überleben betrug 72% bei einem Gesamtüberleben von 55%. Die Toxizität wurde als tolerabel beschrieben und das Protokoll von den Autoren als besonders effektiv beschrieben.

Anzumerken ist, dass es sich bei der letzt genannten Arbeit um eine strahlentherapeutische Publikation handelt, die typischerweise dem Bereich der Salvage-Chirurgie untergeordnete Bedeutung



Abb. 5 ▲ Gleicher Patient wie Abb. 3, der wegen eines T3N2bM0-Hypopharynxkarzinoms im Rahmen des Organerhaltungsprogrammes einer primären Radiochemotherapie zugeführt wurde. Auffällig das im Bereich des linken Sinus piriformis aufgetretene Ödem (Pfeil) 3 Monate nach Therapieende. Die histologische Kone aus dieser Region war negativ

beimisst. Aus chirurgischer Sicht ist bei der genannten Therapiedosis kritische Zurückhaltung angezeigt, auch wenn die Autoren von „Salvage-Chirurgie ist gut möglich“ sprechen.

Die Frage, ob eine Induktionschemotherapie zu besseren Therapieergebnissen und damit besserem Organerhalt führt, kann also derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Es bleibt abzuwarten, ob der Einsatz neuerer Substanzen, wie den Taxanen, neue Aspekte für die Induktionschemotherapie im Kontext des Organerhalts bieten.

Sicherlich ist aber, wie bereits diskutiert, der Aspekt der Prädiktion einer Induktionschemotherapie auf das Ansprechen auf eine Strahlentherapie gerade beim primär angestrebten Organerhalt nicht zu unterschätzen und wirkt sich indirekt auch auf bessere Überlebensraten in der Gruppe der Patienten mit Organerhalt aus.

Als weiterer möglicher Prädiktor für die gute Eignung eines Patienten zum Larynx-Organerhalt wurde kürzlich in Form eines Index aus prätherapeutischen klinischen Parametern unter dem Kürzel TALK vorgestellt (T-Stage, Albumin, Liquor use, Karnofsky-Index). Hierdurch scheint, abhängig von dem Gesamtindex, eine Selektion von besonders geeigneten Patienten möglich zu sein [27]. Als weiteren, wahrscheinlich bislang unterschätzten, sehr wichtigen prädiktiven Faktor ist das Tumolvolumen zu nennen [6, 9, 11, 15, 25]. In einer Studie konnten Mancuso et al. zeigen, dass 89% der Patienten mit einem Tumolvolumen von unter 6 ml erfolgreich larynxerhaltend therapiert werden konnten [18].

Darüber hinaus ist zu klären, welche Rolle die prätherapeutische Hämoglobinkontrolle in der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen spielt. Erste Daten aus multizentrischen Studien sprechen für den hohen prädiktiven Wert des Ausgangshämoglobinwertes und den berechtigten Forschungsbedarf einer prätherapeutischen Hämoglobin-substitution in großen Studien [4].

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann aus den Daten unserer Studie gefolgert werden, dass funktioneller Organerhalt des Kehlkopfs durch eine primäre simultane Radiochemotherapie bei nur durch Laryngektomie

resektablen Karzinomen durchführbar ist und nach den Einjahresergebnissen von 71% funktionellem Kehlkopferhalt auch als Alternative zur primären Laryngektomie gewertet werden kann. Als Nachteile eines solchen Programms bestätigten sich erwartungsgemäß die Wundheilungsproblematik nach Salvage-Chirurgie und die durch posttherapeutische Veränderungen bedingten Schwierigkeiten der Rezidivdiagnostik. Schwerpunkt weiterer Studien sollte auf der positiven Patientenselektion durch vorgeschaltete Induktionschemotherapie unter Verwendung neuer Substanzen (z. B. Taxane), Verwendung unterschiedlicher Strahlenfraktionierungsprotokolle und Prüfung aktuell diskutierter prädiktiver Faktoren wie beispielsweise das Tumolvolumen und der Hämoglobinwert gelegt werden.

Fazit für die Praxis

Funktioneller Organerhalt durch eine primäre Radiochemotherapie bislang nur durch Laryngektomie beherrschbarer Larynx- und Hypopharynxkarzinome ist bei über der Hälfte der jeweiligen Patienten prinzipiell möglich und gut durchführbar. Trotz des relativ guten 1-Jahres-Funktionserhalteresultates zeigt die Problematik der Rezidivdiagnostik bzw. teilweise deutlich komplikationsbehafteter Salvage-Chirurgie in der vorliegende Studie, dass eine bessere Patientenselektion beispielsweise durch eine vorgeschaltete Chemotherapie oder Berücksichtigung prädiktiver Marker Vorteile bieten könnte. Sämtliche zukünftig zu dieser Thematik geplanten Studien sollten diesen Hinweis berücksichtigen.

Literatur

1. Bahadur S, Amatya RC, Kacker SK (1985) The enigma of post-radiation oedema and residual or recurrent carcinoma of the larynx and pyriform fossa. *J Laryngol Otol* 99: 763–765
2. Browman GP (1994) Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest* 12: 662–670
3. Dietz A, Rudat V, Nollert J, Helbig M, Vanselow B (1998) Das chronische Larynxödem als Spätreaktion nach Radiochemotherapie. *HNO* 46: 731–738

4. Dietz A, Rudat V, Conrad C et al. (2000) Prognostischer Stellenwert des Hämoglobinwertes vor primärer Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 48: 655–664
5. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M (1997) A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44: 123–136
6. Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP (1998) Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 47: 167–174
7. Eckel HE (1997) Endoscopic laser resection of supraglottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 681–687
8. Eckel HE, Thumfart WF (1992) Laser surgery for the treatment of larynx carcinoma. Indications, techniques and preliminary results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101: 113–118
9. Gilbert RW, Birt D, Shulman H, Freeman J, Jenkin D, MacKenzie R, Smith C (1987) Correlation of tumor volume with local control in laryngeal carcinoma treated by radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 514–518
10. Greven KM, Williams DW, Keyes JW et al. (1994) Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 841–845
11. Harari PM (1997) Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice? *J Clin Oncol* 15: 2050–2055
12. Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL (1999) Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 755–765
13. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W et al. (1997) Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44: 111–121
14. Jahnke V (1995) Bösartige Tumoren des Larynx. In: Herberhold C (Hrsg) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*, Band 3: Hals. Thieme, Stuttgart, S 388–418
15. Johnson CR, Khandelwal SR, Schmidt-Ullrich RK, Ravalese J, Wazer DE (1995) The influence of quantitative tumor volume measurements on local control in advanced head and neck cancer using concomitant boost accelerated superfractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 635–641
16. La-Jordan J, Piotrowski S (1994) Kliniczne wskazania do laryngektomii u chorych na raka krtani po niepowodzeniu leczenia napromienianiem. *Otolaryngol Pol* 48: 266–274
17. Le Febvre JL, Sahmuud (1996) For the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group: Larynx preservation and hypopharynx squamous cell carcinomas: preliminary results of a randomized study (EORTC 24891). *J Natl Cancer Inst* 88: 890–899

18. Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalfluss I et al. (1999) Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 17: 631–637
19. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM et al. (1994) Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part I: Expected changes. *Radiology* 193: 141–148
20. Munro AJ (1995) An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71: 83–91
21. O'Brien PC (1996) Tumour recurrence or treatment sequelae following radiotherapy for larynx cancer. *J Surg Oncol* 63: 130–135
22. Ogura JH, Marks JE, Freeman RB (1980) Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope* 90: 591–598
23. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 355: 949–955
24. Quillin SP, Balfe DM, Glick SN (1993) Pharyngography after head and neck irradiation: differentiation of postirradiation edema from recurrent tumor. *AJR Am J Roentgenol* 161: 1205–1208
25. Rudat V, Dietz A, Schramm O, Conradt C, Maier H, Flentje M, Wannemacher M (1999) Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 53: 119–125
26. Rudert HH, Werner JA, Hoft S (1999) Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 819–827
27. Sherman EJ, Pfister DG, Venkatraman E (1999) TALK score: a prognostic model used to predict successful larynx preservation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 392a
28. Schröder U, Eckel HE, Jungehülsing M, Thumfart WF (1997) Indikationen, Technik und Ergebnisse der rekonstruktiven Kehlkopfteilresektion nach Sedlacek-Kambic-Tucker. *HNO* 45: 915–922
29. Steiner W (1994) Therapie des Hypopharynxkarzinoms Teil I–V. *HNO* 42: 4–13, 84–88, 104–112, 147–156, 157–165
30. Tannock IF, Cummings BJ (1992) Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: no way to preserve a larynx. *J Clin Oncol* 10: 343–345
31. Taylor SG, Murthy AK, Caldarelli DD et al. (1989) Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 7: 846–856
32. The Department of Veterans Affairs laryngeal Cancer Study Group (1991) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324: 1685–1690
33. Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ et al. (2000) Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18: 1652–1661
34. Ward PH, Calcaterra TC, Kagan AR (1975) The enigma of post-radiation edema and recurrent or residual carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 85: 522–529

Preisträger Schlafforschung gekürt

Den jährlich von der Firma Weinmann, Hamburg in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) gestifteten "Förderpreis Schlafforschung", erhielten für das Jahr 2001 Dr. Christoph Nissen, Freiburg, für seine Arbeit "Spektral-analytische Untersuchung des Schlaf-EEGs bei Patienten mit Major Depression" sowie Dr. Juliane Winkelmann, München, die für die "Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for a clear autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families" ausgezeichnet wurde. Die mit 13.000 Mark dotierte Auszeichnung ging zu gleichen Teilen an die beiden Preisträger. Im Rahmen des 9. Deutschen Kongresses für Schlafforschung und Schlafmedizin, der vom 13. bis 15. September 2001 in Hamburg stattfand, erhielten die Preisträger den Förderpreis überreicht durch die Vorstandsvorsitzenden der DGSM Prof. Dr. Jürgen Fischer, Norderney und den geschäftsführenden Vorsitzenden der DGSM P.D. Dr. Göran Hajak, Göttingen

Quelle: Weinmann, Geräte für Medizin und Arbeitsschutz GmbH+Co, Hamburg