

# **Diplomarbeit**

## **Prognostischer Stellenwert von CRP und Neutrophilen-/Lymphozyten Ratio bei PatientInnen mit Larynxkarzinom**

eingereicht von

**Lea Valentina Baumgartner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor<sup>in</sup> der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/LKH Graz**

unter der Anleitung von

**Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient.med. Markus**

**Gugatschka**

und

**Dr<sup>in</sup>. med.univ. Elke Verena Fröhlich-Sorger**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 11.09.2016*

*Lea Valentina Baumgartner eh.*

## Danksagungen

Zu aller Erst möchte ich meinen Dank Prof. Dr. Gugatschka aussprechen, der durch seine Geduld und tatkräftige Unterstützung während der Erstellung viel zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen hat. Vielen Dank für die Möglichkeit, meine Diplomarbeit an Ihrer Abteilung verfassen zu können.

Weiters möchte ich meiner Diplomarbeitsbetreuerin Ass.Dr<sup>in</sup>.Fröhlich-Sorger Elke für ihre motivierte Mithilfe und Unterstützung danken.

Ein großes Dankeschön richte ich außerdem an Dr. Michael Koppitz, der mir in statistischen Fragestellungen stets zur Seite stand und viel Zeit und Mühe investierte, um mich in die Welt der statistischen Datenauswertung einzuführen und mein Interesse für dieses Gebiet zu wecken.

Zu guter Letzt richtet sich mein Dank an meine Eltern, die es mir ermöglicht haben, meinen Bildungsweg einzuschlagen, mich in all meinen Vorhaben stets unterstützt haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Außerdem danke ich meinen Freunden, die großzügig Ratschläge sowie ihre Hilfe anboten und immer für mich da waren, wenn ich es brauchte.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Das Larynxkarzinom ist ein häufiger Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der erkrankten PatientInnen hat sich in den vergangenen Jahren nicht signifikant verbessert. Ziel dieser Arbeit war daher, durch Identifikation von prognostisch relevanten Laborparametern, frühzeitige Aussage über das Outcome der PatientInnen zu treffen und außerdem eine bessere, individuell darauf angepasste Therapieplanung für erkrankte PatientInnen erstellen zu können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde, basierend auf diesem Ziel, angestrebt, einen Zusammenhang zwischen dem Fünf-Jahres-Überleben und den erhobenen Laborparametern (Hämoglobin, Glucose, C-reaktives-Protein, Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio etc.) zu eruieren.

## Methoden:

Die Durchführung der retrospektiven Datenauswertung erfolgte an der Abteilung Phoniatrie der Universitäts-Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Graz. Erfasst wurden alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen 2000-2015 am Klinikum die Erstdiagnose Larynxkarzinom erhielten. Von einem Gesamtkollektiv, welches 441 PatientInnen fasste, erfüllten letztendlich 197 PatientInnen die Einschlusskriterien und wurden für die statistische Auswertung herangezogen. Nach deskriptiver Datenanalyse erfolgte die Auswertung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, um eine Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Fünf-Jahres-Überleben und den erhobenen Parametern treffen zu können.

## Resultate:

Einige, der im Rahmen dieser Studie erhobenen Laborparameter konnten nach Datenauswertung als einflussreiche Risikofaktoren identifiziert werden. Es zeigte sich, dass sowohl die prätherapeutische Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, als auch der Hämoglobingehalt der PatientInnen einen signifikanten Einfluss auf die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hatten. Sowohl PatientInnen mit einer

niedrigen NLR als auch nicht anämische PatientInnen (Hb >12,0g/dl) überlebten signifikant länger als die Vergleichsgruppe im definierten Zeitraum von fünf Jahren. Dieser Zusammenhang konnte für das CRP und den Glucosegehalt im Blutbild nicht gezeigt werden. Weiters konnten in dieser Arbeit auch die bereits wissenschaftlich belegten Risikofaktoren wie Alkoholabusus, eine positive Raucheranamnese, das T-N-M-Stadium (T-Tumor; N-Nodus/Lymphknoten; M-Metastasen) der PatientInnen, das UICC (Union internationale contre le cancer) Stadium, die Lokalisation des Karzinoms und das histopathologischen Grading als signifikante Einflussfaktoren für das Fünf-Jahres-Überleben von LarynxkarzinompatientInnen bestätigt werden.

### **Conclusion:**

Die prätherapeutische Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, sowie der Hämoglobingehalt konnten im Rahmen dieser Arbeit als alleinige prognosebestimmende Parameter bei LarynxkarzinompatientInnen identifiziert werden. Für beide Parameter bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Abweichung der Normwerte im Blutbild und einem damit verbundenen, verkürzten Fünf-Jahres-Überleben.

# Abstract

## Background:

Laryngeal cancer is one of the most common malignities in the head and neck sector. Observed in recent years, the survival probability for diseased patients has not improved significantly. Thus, the aim of this research paper was to identify prognostic relevant laboratory parameters in patients with laryngeal carcinoma and make a premature statement about the outcome of these patients. Part of this paper targets to discover a connection between the five-year-overall-survival and the levied laboratory parameters haemoglobin, glucose, c-reactive-protein, neutrophile/lymphocyte-ratio etc.

## Methods:

The performance of the retrospective data evaluation took place in the ward of phoniatics at the university hospital Graz. All patients who received the initial diagnosis „laryngeal cancer“ in the period between 2000-2015 at the university hospital were gathered, which amounts to a total of 441 patients. Ultimately 197 patients conformed to the inclusion criteria and were considered for the statistical data evaluation. The evaluation of the survivorship curves via Kaplan-Meier was conducted after the descriptive data analysis. The objective was to make a point about a connection between the levied parameters and the five-year-overall-survival.

## Results:

After the data evaluation, several of the gathered laboratory parameters, could be identified as influential risk factors for laryngeal cancer. It was shown that the pretherapeutic NLR as well as the haemoglobin concentration had a significant bearing on the five-year-overall-survival. Over a five year observation period both, patients with low NLR and non anemic patients (Hb >12 g/dl) survived significantly longer as patients in the reference groups did. This connection could not be shown for CRP and blood glucose. Furthermore the already scientifically proven risk factors like alcohol abuse, cigarette consumption, the T-N-M stadium,

the UICC stadium, the localisation of the tumour as well as the histopathological grading could be confirmed as relevant risk factors for larygeal cancer.

**Conclusion:**

In this paper, the pretherapeutic NLR, as well as the blood concentration of heamoglobin could be identified as solitary forcast determinative parameters in patients with laryngeal cancer. There was a significant coherence between a deviation of the standard values in the heamogram and an associated shortened five-year-overall-survival.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung.....	12
1.1 Das Larynxkarzinom.....	12
1.1.1 Definition.....	12
1.1.2 Lokalisation.....	12
1.1.3 Epidemiologie.....	14
1.1.4 Ätiologie.....	15
1.1.5 Metastasierungsmöglichkeiten.....	17
1.1.6 TNM-Klassifikation.....	19
1.1.7 Stadieneinteilung nach UICC.....	21
1.1.8 Histologischer Differenzierungsgrad.....	21
1.1.9 Resektionsklassifikation.....	24
1.1.10 Therapie.....	25
1.1.11 Inflammation und Tumorentstehung.....	31
1.1.12 Fragestellung.....	33
2 Material und Methoden.....	34
2.1 Patientenkollektiv.....	34
2.2 Datenerhebung.....	34
3 Ergebnisse – Resultate.....	37
3.1 Deskriptive Statistik.....	37
3.1.1 Altersverteilung bei Diagnosestellung.....	37
3.1.2 Geschlechtsverteilung.....	37
3.1.3 Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung.....	37
3.1.4 Tumorlokalisation.....	38
3.1.5 T- Status.....	38
3.1.6 N- Status.....	39
3.1.7 M- Status.....	39

3.1.8 Zusammenhang Lokalisation und T-Status.....	39
3.1.9 Einteilung nach dem UICC-Schema.....	40
3.1.10 Grading.....	40
3.1.11 Operationen.....	41
3.1.12 Neck dissection.....	42
3.1.13 Resektionsstatus.....	43
3.1.14 Therapien.....	44
3.1.15 Auftreten eines Rezidivs.....	45
3.1.16 Metastasen bei Erstdiagnose und im weiteren Verlauf.....	46
3.1.17 Auftreten und Lokalisation des Zweitkarzinoms.....	46
3.1.18 Raucherstatus.....	47
3.1.19 Alkoholstatus.....	48
3.2 Analyse der Laborparameter.....	49
3.3 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier.....	51
3.3.1 Gesamtmortalität.....	51
3.3.2 Überleben und Geschlecht.....	51
3.3.3 Lokalisation.....	52
3.3.4 Grading.....	55
3.3.5 T- Status.....	56
3.3.6 N- Status.....	58
3.3.7 M-Status.....	60
3.3.8 Überleben und UICC- Stadium.....	62
3.3.9 Überleben und CRP.....	64
3.3.11 Überleben und Neutrophilen-/Lymphozyten-Rate.....	65
3.3.12 Überleben und Hämoglobinwerte.....	67
3.4 Regressionsanalyse.....	70
3.4.1 Multiple Regressionsanalyse.....	70
4 Diskussion.....	71
5 Literaturverzeichnis.....	76

## Glossar und Abkürzungen

abs.: absolut

bzw.: beziehungsweise

CRP: C-reaktives Protein

Hb.: Hämoglobin

NLR: Neutrophilen-/Lymphozyten Ratio

d.h.: das heißt

ca.: circa

Cis: Carcinoma in situ

z.B.: zum Beispiel

PE.: Plattenepithel

T.: Tumor

N.: Nodulus

sog.: sogenannt

o.n.A.: ohne nähere Angaben

ICD-10.:

WHO.: World-Health-Organisation

SEER.: Surveillance, Epidemiology, and End Results

NCDB.: National Cancer Data Base

OR.: Odds ratio

RR.: relatives Risiko

UICC.: Union Internationale Contre le Cancer

HPV.: Humanes Papilloma Virus

H.pylori.: Helicobacter pylori

i.R.: im Rahmen

G.: Grading

R.: Resektion

ZNS.: Zentralnervensystem

CYP: Cytochrom P

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation Larynxkarzinom.....	12
Abbildung 2: anatomische Lokalisation Larynxkarzinom.....	13
Abbildung 6 Tumorlokalisation.....	38
Abbildung 7: Gesamtmortalität.....	51
Abbildung 8: Gesamtmortalität Geschlecht.....	52
Abbildung 9: Mortalität bei unterschiedlicher Lokalisation.....	54
Abbildung 10: Mortalität bei unterschiedlichem Differenzierungsgrad.....	55
Abbildung 11: Mortalität bei unterschiedlichem T-Status.....	57
Abbildung 12: Mortalität bei unterschiedlichem N-Status.....	59
Abbildung 13: Mortalität bei unterschiedlichem M-Status.....	61
Abbildung 14: : Mortalität bei unterschiedlichem CRP.....	65
Abbildung 15: Mortalität bei unterschiedlicher Neutrophilen/Lymphozyten Ratio. .	67
Abbildung 16: Mortalität bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten.....	68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadium Larynxkarzinom.....	20
Tabelle 2: N-Stadium Larynxkarzinom.....	20
Tabelle 3: M-Stadium Larynxkarzinom.....	21
Tabelle 4: UICC Stadieneinteilung des Larynxkarzinoms.....	21
Tabelle 5: Allgemeines histopathologisches Grading .....	22
Tabelle 6: Broder ´s Klassifikation .....	22
Tabelle 7: Resektionsrandbeurteilung Larynxkarzinom.....	25
Tabelle 8: Altersverteilung.....	37
Tabelle 14: Lokalisation in Abhängigkeit vom T Stadium.....	39
Tabelle 17: Operation Primum.....	41
Tabelle 18: Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	41
Tabelle 19: Operation in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	42
Tabelle 23: Resektionsstatus.....	43
Tabelle 25: Ergänzende Therapien.....	44
Tabelle 26: Chirurgisches Verfahren.....	45
Tabelle 30: Metastasen im weiteren Beobachtungsverlauf.....	46
Tabelle 36: Alkoholstatus.....	48
Tabelle 39: neutrophile Granulozyten abs, Lymphozyten abs, NLR.....	49
Tabelle 40: CRP, Hb und Glucose.....	49
Tabelle 41: U- Test.....	50
Tabelle 43: Überleben bezogen auf das Geschlecht.....	51
Tabelle 45: Log-Rank Test: Geschlecht und Überleben.....	51
Tabelle 47: Mortalität bei unterschiedlicher Lokalisation.....	52
Tabelle 48: Überlebenszeit bei unterschiedlicher Lokalisation.....	53
Tabelle 49: Log-Rank Test: Lokalisation und Überleben.....	53
Tabelle 50: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlicher Lokalisation.....	54
Tabelle 52: Log-Rank Test: Histologischer Differenzierungsgrad und Überleben. .	55
Tabelle 53: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem Grading.....	56
Tabelle 54: Mortalität bei unterschiedlichem T-Status.....	56
Tabelle 55: Überlebenszeit bei unterschiedlichen T-Stadien.....	57
Tabelle 56: Log-Rank Test: T-Status und Überleben.....	57
Tabelle 57: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem T-Status.....	58

Tabelle 59: Log-Rank Test: N-Status und Überleben.....	58
Tabelle 60: Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlicher Lokalisation...	59
Tabelle 61: Mortalität bei unterschiedlichem M-Status.....	60
Tabelle 63: Log-Rank Test: M-Status und Überleben.....	60
Tabelle 64: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem M-Status.....	61
Tabelle 65: Mortalität bei unterschiedlichem UICC Stadium.....	62
Tabelle 66: Log-Rank Test: UICC Stadium und Überleben.....	62
Tabelle 67: Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichem UICC-Stadium .....	63
Tabelle 68: Mortalität bei unterschiedlichen CRP Werten.....	64
Tabelle 69: Überlebenszeit bei unterschiedlichen CRP Werten.....	64
Tabelle 70: Log-Rank Test: Überleben und CRP.....	64
Tabelle 71: Übersicht Quartilen Neutrophilen/Lymphozyten Ratio.....	65
Tabelle 72: Mortalität bei unterschiedlicher Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio....	65
Tabelle 73: Überlebenszeit bei unterschiedlicher Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio .....	66
Tabelle 74: Log-Rank Test: Neutrophilen/Lymphozyten Ratio und Überleben.....	66
Tabelle 75: Mortalität bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten.....	67
Tabelle 76: Überlebenszeit bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten.....	67
Tabelle 77: Hämoglobinwerte und Überleben.....	68
Tabelle 78: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten.....	69

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Larynxkarzinom

### 1.1.1 Definition

Das Larynxkarzinom ist eine bösartige, metastasierende, epitheliale Neubildung des Kehlkopfes bezeichnet. Es tritt am häufigsten beim adulten männlichen Geschlecht auf und ist ätiologisch meist mit einer positiven Nikotin- und Alkoholanamnese vergesellschaftet. Histologisch lässt sich am häufigsten ein Plattenepithelkarzinom diagnostizieren (29). Dem Larynxkarzinom vorangehende Präkanzerosen zeigen sich klinisch oft als Verhornungen oder so genannte „Leuko- und Erythroplakien“(3,29).

### 1.2.2 Lokalisation

#### Lokalisation Larynxkarzinom in %

■ Glottiskarzinom ■ Supraglottisches Karzinom ■ Subglottisches Karzinom

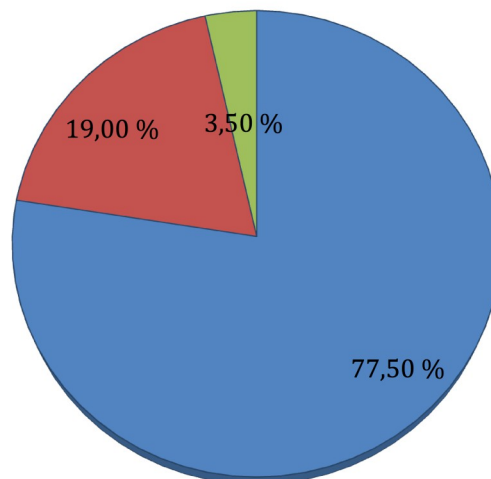


Abbildung 1: Lokalisation Larynxkarzinom

Die mit 75-80% häufigste Lokalisation liegt im Bereich der Stimmlippenebene (Glottis), gefolgt von der supraglottischen Region, in der sich rund 17-23% aller Larynxkarzinome manifestieren. Den kleinsten Anteil machen mit ca 2-5% die Karzinome der subglottischen Region aus. (4) Karzinome des glottischen Raumes, des Morgagni-Ventrikels, oder der Taschenfalten deren Entstehungsort nicht mehr zu erkennen ist, werden als transglottische Karzinome bezeichnet (12).

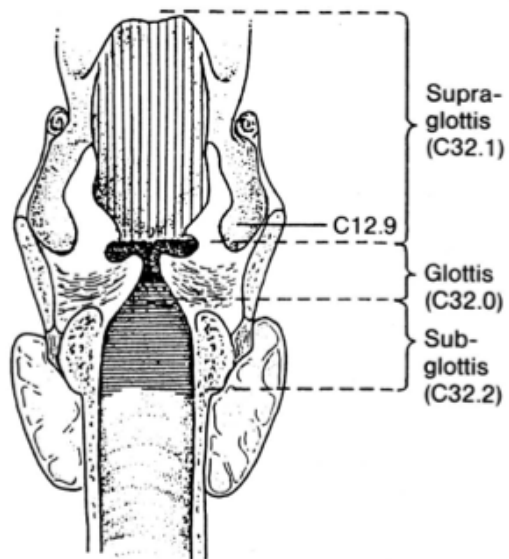


Abbildung 2: anatomische Lokalisation Larynxkarzinom

Nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-WHO), werden Neubildungen des Larynx folgendermaßen eingeteilt (52):

### **Bösartige Neubildung des Larynx C32 (52)**

- **C32.0 Glottis**
  - Lig. vocale [echtes Stimmband] o.n.A.
  - Ventriculus laryngis
- **C32.1 Supraglottis**
  - Aryepiglottische Falte, laryngeale Seite
  - Epiglottis (suprahyoidaler Anteil) o.n.A.
  - Hintere (laryngeale) Fläche der Epiglottis
  - Plica vestibularis
  - Taschenband [falsches Stimmband]
  - Vestibulum laryngis

**Exklusive:**

- Aryepiglottische Falte:
- hypopharyngeale Seite ([C13.1](#))
- Randzone ([C13.1](#))
- o.n.A. ([C13.1](#))

- Vorderfläche der Epiglottis ([C10.1](#))
- **C32.2 Subglottis**
- **C32.3 Larynxknorpel**
- **C32.8 Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend**
- **C32.9 Larynx, nicht näher bezeichnet**

### 1.1.3 Epidemiologie

Rund 50% aller Malignome des Kopf-Hals-Bereiches sind Kehlkopf- und Hypopharynx-Karzinome(68), dies entspricht 1-2% aller bösartigen Tumoren (3).

Die Neuerkrankungsrate weltweit liegt für Männer bei 4,8/100.000, für Frauen bei 0,6/100.000. Während die jährliche Erkrankungsrate in Deutschland bei Männern seit 1980 um rund ein Drittel zurückgegangen ist, nimmt sie bei Frauen kontinuierlich zu (rund 50% im selben Beobachtungszeitraum).

Aufgrund der höheren Lebenserwartung nimmt auch das mittlere Erkrankungsalter, das derzeit bei 64 Jahren liegt, zu (4). Der Altersgipfel erstreckt sich zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (12).

Die Inzidenz des Larynxkarzinoms liegt in Europa an 20. Stelle (rund 39,900 neu diagnostizierten Fälle im Jahr 2012). Von diesen 39,900 Fällen fielen 36.000 Fällen dem männlichen und 3,900 dem weiblichen Geschlecht zu. Die höchsten Inzidenzraten europaweit wurden 2012 für Männer in Ungarn und für Frauen in Albanien angegeben, wohingegen die niedrigsten Zahlen, sowohl für Männer als auch Frauen in Island dokumentiert wurden.

Weltweit gab es 2012 157,000 neu aufgetretene Fälle. Hier finden sich die höchsten Inzidenz Raten in der Karibik und die niedrigsten in Westafrika (5,6).

Die neuesten Erhebungen in den USA, verzeichnen 2014 12,630 neu aufgetretene Fälle, 10,000 davon das männliche Geschlecht betreffend (11).

Die letzte in Österreich erschienene Malignomstatistik aus 2011 verzeichnete bei 42, von insgesamt 18.557 an Malignomen erkrankte Frauen, ein Larynx Karzinom. Von insgesamt 20.138 an Malignomen erkrankten Männern, waren 251 Fälle dem Larynxkarzinom zuzuordnen (7).

Diese Häufigkeitsverteilung zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht ergibt eine Ratio von 7:1 (bzw. 5-10:1 – (3)) (4). Die 5-Jahres-Überlebensrate in Europa, welche im Beobachtungszeitraum zwischen 1995-1998 bei 62,8% lag, zeigt bis heute keine signifikante Änderung (4).

Datenbanken in den USA, wie SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) und NCDB (National Cancer Data Base) verzeichnen derzeit 5-Jahres-Überlebensraten von 62% bzw. 69% (4).

Jene stabilen 5-Jahres-Überlebensraten, welche sich bei europäischen Datenbanken zeigen, lassen sich in amerikanischen Datenbanken nicht durchgängig nachweisen. So verzeichnete die NCDB in den Jahren von 1985 bis 2001, nach Auswertung von 158.426 Patientendaten, einen deutlichen Rückgang der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Mitte der 1980 bis Mitte der 1990 Jahre. Auch in den Daten der SEER Database lässt sich dieser Trend verfolgen. Man nimmt an, dass die, in den selben Jahren, stattfindende Änderung der Initialbehandlung (mehr primäre Radiochemotherapie anstatt radikaler chirurgischer Resektion) dafür verantwortlich ist (8). Zwischen den Jahren 2003-2009 verzeichnet die SEER Database eine relative 5 Jahres Überlebensrate von 60,6% (9). Die statistischen Werte für Österreich zeigen ein kumuliertes relatives Überleben für Neoplasien im Kopf/Halsbereich in den Jahren 2004-2008, von 57,1% (10).

#### **1.1.4 Ätiologie**

Mit einem Vorkommen von 90-95% sind plattenepitheliale Tumore die häufigsten Malignome der oberen Luftwege. Diese werden Großteils durch exogene Noxen hervorgerufen. Unter den verschiedensten Noxen hat sich Tabak als bedeutendstes Karzinogen hervorgetan (12).

Der Einfluss von Zigarettenrauch ist dosisabhängig und zeigt für die Entstehung von supraglottischen Tumoren (RR: 21,6 to 68;  $p < 0,05$ ) ein höheres Risiko als für jene von Glottiskarzinomen (RR: 5,5 to 20,7;  $p < 0,05$ ) (13).

Ein weiterer Hauptrisikofaktor ist Alkohol. In diesem Zusammenhang werden insbesondere hochprozentige Spirituosen als potentiell karzinogen eingestuft (12). Es konnte außerdem festgestellt werden, dass Alkoholkonsum von drei, oder mehr Gläsern pro Tag das Risiko für die Entstehung eines Larynxkarzinoms um rund 50% erhöht (15). Ähnlich dem Risikoverhalten bei Tabakkonsum, ließ sich auch bei Alkoholabusus nachweisen, dass das Risiko, an einem supraglottischen Karzinom zu erkranken höher ist, als das Risiko, an einem Glottiskarzinom zu erkranken (bezogen auf Alkoholstatus, Weinkonsum und totalen Alkoholkonsum). So war beispielsweise das Risiko für Gelegenheitstrinker, an einem supraglottischen Karzinom zu erkranken, mit einer OR von 3,9 signifikant höher, als das Risiko an einem Glottiskarzinom zu erkranken. Hier lag die OR bei 2,1 (22). Besonders bei schweren Trinkern ergab sich eine signifikante Dosisabhängigkeit, bevorzugt für supraglottische Malignome (207 ml oder mehr/ täglich: RR, 9,6 für supraglottische Karzinome vs. 2,5 für Glottis Karzinome) (13).

Häufig treten die zwei bedeutendsten Risikofaktoren zeitgleich auf. Doch nicht nur die Kombination von Alkohol und Tabakkonsum erhöht das Risiko zu erkranken enorm. Auch Raucher, bei denen anamnestisch kein Alkoholkonsum nachgewiesen wurde, besitzen ein stark erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kehlkopfkarzinomen (OR for ever versus never smoking = 2,13; 95% CI = 1,52 to 2,98). Im Gegensatz zu anderen tabak-assoziierten Tumoren, wie z.B. Mundhöhlenkarzinomen, hat sich das Larynxkarzinom als das am stärksten durch Tabakkonsum beeinflussbare Karzinom herausgestellt (15).

Weitere exogene Noxen, die mit dem Larynxkarzinom assoziiert werden, sind Asbest (Berufserkrankung (12)), sowie Diesel-Abgase (13). Diskutiert wird unter anderem auch der Einfluss von Ruß, Teer, Nickel und großer Hitze (12).

Neben den oben genannten Hauptrisikofaktoren sind auch endogene Faktoren, wie gastrooesophagealer Reflux, eine genetische Prädisposition und das Vorliegen einer chronischen Laryngitis (12) mit der laryngealen Carcinogenese assoziiert (16).

So wurde beispielsweise ein signifikanter Zusammenhang mit der Entstehung des Larynxkarzinoms bei einem Befall mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) festgestellt (OR= 3,28;  $p < 0,0001$ ). Dieses wurde im Allgemeinen bis dahin

nur mit der Entstehung von Magenkarzinomen in Verbindung gebracht. Eine Studie zeigte, dass das Risiko, an einem Larynxkarzinom zu erkranken, für PatientInnen mit H. pylori Befall, verglichen mit der Kontrollgruppe, rund 2,87 mal höher ist (16).

Dieses eindeutige Risikopotential und die Tatsache, dass eine Prävalenz des H. pylori Befalls von bis zu 90% in Entwicklungsländern und rund 30% in Industriestaaten zu verzeichnen ist, lassen H.p. als ätiologischen Faktor eine Rolle spielen (17).

Ein weiterer Erreger, der mit der Entstehung eines N. Laryngis assoziiert ist, ist das Humane Papilloma Virus (HPV). Insbesondere das Humane Papilloma Virus Typ 16 (HPV16), welches zusammen mit HPV Typ 18, zur kanzerogenen Gruppe der Papillomaviren zu zählen ist. Der Zusammenhang zwischen dem Befall der oberen Atemwege und einer positiven HPV16 Serumanalyse konnte als statistisch signifikant nachgewiesen werden (OR = 4,5; 95% CI = 3,1 to 6,5) (19).

Außer den bereits genannten Faktoren, spielt auch die Ansammlung bestimmter Allele oder Genotypen von CYP1A1\*1/\*4, CYP2D6\*4/\*4, NAT2\*4/\*6A CYP1A1\*4, CYP2D6\*4 und NAT2\*4 eine Rolle bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Larynx. Polymorphismen dieser Gene zeigen eine ätiologische Relevanz, da alle oben genannten Allele oder Genotypen im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, signifikant häufiger bei PatientInnen mit Larynxkarzinom zu finden sind. Andere Genotypen (NAT2\*6A/\*6A und NAT2\*5B/\*6A) wiederum konnten als protektiv wirkende Faktoren benannt werden (siehe Abbildung 5) (20).

### **1.1.5 Metastasierungsverhalten**

Metastasierung ist die Folge von invasivem Wachstum. Man unterscheidet zwischen lymphogener, hämatogener und kavitärer Metastasierung. Weiters wird zwischen regionaler oder Fernmetastasierung differenziert (23). Das Metastasierungsverhalten des Larynxkarzinoms stellt sich wie folgt dar:

Bei Larynxkarzinomen kommt es bevorzugt zur regionalen, lymphogenen Metastasierung. Metastatisch befallene Halslymphknoten werden meist als ein

oder beidseits auftretende schmerzlose Schwellung mit progredientem Wachstum bemerkt (24).

Regionale Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose finden sich bei supraglottischen und subglottischen Karzinomen in bis zu 60% ipsilateral und in bis zu 30% bi- oder kontralateral (12). Glottiskarzinome hingegen zeigen nur in 4% regionale Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (23). Grund für diese niedrige Metastasierungsrate ist das Vorhandensein von vergleichsweise wenigen Lymphbahnen in den Stimmlippen (3). Diese Tatsache hat zur Folge, dass Glottiskarzinome eine deutlich bessere Prognose als supraglottisch gelegene Malignome aufweisen (12).

Auch das lokale Ausbreitungsmuster ist je nach Tumorlokalisation verschieden. So können supraglottische Malignome den präepiglottischen Raum infiltrieren, während glottische Karzinome eher entlang der vorderen Kommissur wachsen und schließlich den Schildknorpel infiltrieren können. Zusätzlich lässt sich bei glottischen Malignomen auch ein paraglottisches Wachstum beschreiben. Eine Infiltration der am Aryknorpel ansetzenden Muskulatur (M. cricoarytaenoideus posterior, M. cricoarytaenoideus lateralis, M. arytaenoideus obliquus, M. arytaenoideus transversus, M. thyroarytaenoideus und M. vocalis (1)) und eine damit verbundene Einschränkung der Stimmlippenbeweglichkeit, lässt sich bei beiden Lokalisationstypen erkennen. Allen lokalen Ausbreitungsmustern gemein, sind die deutliche Prognoseverschlechterung, sowie die eingeschränkte Therapierbarkeit (12).

Subglottische Karzinome können bei Durchbruch durch das Knorpelskelett (C artilago thyroidea, Cartilago cricoidea etc. (1,2) ) zu einer primären Infiltration der Schilddrüse führen.

Eine frühzeitige Metastasierung geht meist mit einer sehr schlechten Prognose einher (24).

Fernmetastasen sind i.R. der Erstdiagnosestellung selten. Eine Fernmetastasierung betrifft 10 % der Erkrankten (3). Die dabei befallenen Organe sind in erster Linie Lunge und mediastinale Lymphknoten, aber auch Leber, Knochen und Haut können betroffen sein (24).

## 1.1.6 TNM-Klassifikation

Zur Einteilung der Tumorausdehnung, sowie zum Staging, der Prognosevorhersage und der Entscheidung für das optimale Therapie Management, wird die TNM-Klassifikation herangezogen. Diese beschreibt sowohl die lokale Tumorausbreitung (T), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N) als auch das Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

<b>Tumorausdehnung (T- Stadium) (12)</b>	
<b>Supraglottis</b>	
T is	Carcinoma in situ
T 1	Tumor beschränkt auf einen Unterbezirk der Supraglottis, normale Stimmlippenbeweglichkeit
T 2	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Anteils außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
T 3	Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippeninfiltration und /oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes
T4a	Tumor infiltriert den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus z.B. Trachea, Weichteile des Halses, eingeschlossene äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T 4b	Tumor infiltriert den prävertebralen Raum, mediastinale Strukturen oder umschließt die Arteria carotis interna
Tx	Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung liegen nicht vor
<b>Glottis</b>	
T is	Carcinoma in situ
T 1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt, normale Beweglichkeit
T 1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T 1b	Befall beider Stimmlippen
T 2	Ausbreitung auf Supra und/oder Subglottis und/oder

T3	Beweglichkeit der Stimmlippen eingeschränkt Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion des Postkrikoidbezirks und/oder der präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels(innerer Kortex)
T 4a	s. T4a bei Supraglottis
T 4b	s. T4b bei Supraglottis
Tx	Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung liegen nicht vor
<b>Subglottis</b>	
T is	Carcinoma in situ
T 1	Tumor auf Subglottis begrenzt
T 2	Tumorausbreitung auf eine oder beide Stimmlippe, Beweglichkeit normal oder eingeschränkt
T 3	Tumor auf Larynx begrenzt, Stimmlippenfixation
T 4a	s. T4a bei Supraglottis
T 4b	s. T4b bei Supraglottis
Tx	Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung liegen nicht vor

Tabelle 1: T-Stadium Larynxkarzinom

<b>Regionale Lymphknotenmetastasen (N- Klassifizierung) (25)</b>	
Nx	Regionale Lymphknoten(LK) können nicht beurteilt werden
N0	Keine LK-Metastase
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK <3cm
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen LK >3cm aber <6cm
N2b	Metastasen in mutiplen ipsilateralen LK <6cm
N2c	Metastasen in bilateralen bzw. kontralateralen LK <6cm
N3	Metastasen in LK <6cm

Tabelle 2: N-Stadium Larynxkarzinom

<b>Fernmetastasierung (M-Klassifikation) (3)</b>	
Mx	nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Stadium Larynxkarzinom

### 1.1.7 Stadieneinteilung nach UICC

Die „Union for International Cancer Control“ (UICC) entwickelte vor rund 70 Jahren ein weltweit anerkanntes System zur TNM Klassifizierung der anatomischen Ausbreitung von malignen Tumoren. Diese Klassifizierung beruht auf der Auswertung evidenzbasierter Daten (27).

Für das Larynxkarzinom erfolgt die Einteilung nach UICC anhand der lokalen Tumorausbreitung (T-Klassifikation), dem regionären Lymphknoten- (N-Klassifikation), sowie dem Metastasierungs-Status (M-Klassifikation) (12).

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVa	T4	N0-1	M0
	T1-4	N2	M0
IVb	T1-4	N3	M0
IVc	T1-4	N0-3	M1

Tabelle 4: UICC Stadieneinteilung des Larynxkarzinoms

### 1.1.8 Histologischer Differenzierungsgrad

Um einen Tumor bestmöglich zu graduieren, ist die Einstufung des Malignitätsgrades aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien notwendig. Diese Kriterien sind im Allgemeinen wie folgt definiert (23):

- Kernatypien (Polymorphie, Anisonukleose, Hyperchromasie etc.)
- Mitosezahl pro 10 definierte Gesichtsfelder im Mikroskop
- Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe = Differenzierung

Die gängigste Einteilung des Gratings, die sich im Fall des Larynxkarzinoms auch als prognostisch relevant herausgestellt hat, (32) stellt sich wie folgt dar:

Gx	nicht bestimmbar
G1	gut/hoch differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht/niedrig differenziert
G4	undifferenziert/ anaplastisch

**Tabelle 5: Allgemeines histopathologisches Grading (23)**

Das histopathologische Grading von Malignomen, die demselben histologischen Typ angehören, ist ein wichtiges Verfahren, um Aussagen bezüglich der Aggressivität dieser Tumoren und in weiterer Folge der Prognose zu treffen (28). Für die Tumordifferenzierung (G-Klassifikation) des plattenepithelialen Larynxkarzinoms werden die Broder's Klassifikation (deskriptiv) und die Annenroth's Klassifikation (multifaktoriell) verwendet. Sie umfassen vier Grade (G1-G4) (28). Sollten mehrere histologische Grading Klassen in einem Präparat vorliegen, so wird der Tumor dem ungünstigstem der vorliegenden Grade zugeordnet (31).

G1	Gut differenziert	< 25% undifferenzierte Zellen
G2	Mäßig differenziert	< 50 %
G3	Schlecht differenziert	< 75 %
G4	Undifferenziert/anaplastisch	> 75%

**Tabelle 6: Broder's Klassifikation (28,31)**

Die Annenroth's Klassifikation beinhaltet insgesamt die im folgenden aufgelisteten Faktoren, wobei jeder Faktor für sich berücksichtigt und mit einem Punktesystem von 1-4 beurteilt wird (28).

- Keratinisierung
- Zellkernpolymorphismen
- Mitoseraten
- Invasion
- Infiltration
- Gefäßeinbrüche

In 90–95% aller Kehlkopfmalignomen handelt es sich um verhornte oder nicht-verhornende Plattenepithelkarzinome (PEC) (30).

Gut differenzierte Plattenepithelkarzinome weisen ein histologisches Bild auf, welches mikroskopisch nur gering von normal differenziertem Plattenepithel zu unterscheiden ist. Mäßig differenzierte PE Karzinome hingegen, zeichnen sich durch Kernpolymorphismen und hohe mitotische Aktivität aus. Zusätzlich lassen sich hier auch abnorme Mitosen erkennen. Die Keratinisierung ist typischerweise vermindert. In schlecht differenzierten PE Karzinomen dominieren unreife Zellen und atypische Mitosen, außerdem ist eine Keratinisierung nur mehr in minimalem Ausmaß nachweisbar (29).

Die histopathologische Differenzierung des plattenepithelialen Larynxkarzinoms kann außerdem Aufschluss über das Metastasierungsverhalten in regionale Lymphknoten geben. Studienergebnisse zeigten, dass PatientInnen deren Karzinom einem N1 Stadium zugeordnet wurde, histologisch meist gut bis mittel differenzierten Karzinomen aufwiesen. N2 und N3 Stadien hingegen, waren häufiger assoziiert mit mäßig bis schlecht differenzierten Karzinomen (76,92% der N2 Patienten bzw. 81,1 % der N3 PatientInnen wiesen ein G2-G3 Stadium auf) (32).

Außer dem Plattenepithelkarzinom lassen sich histologisch noch eine Reihe weiterer Typen klassifizieren, die aber deutlich seltener auftreten:

- Anaplastisches (undifferenziertes) Karzinom o.n.A.
- Verruköses Karzinom o.n.A.
- Papilläres Plattenepithelkarzinom
- Plattenepithelkarzinom o.n.A.
- Verhornendes Plattenepithelkarzinom
- Großzelliges nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom
- Kleinzelliges nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom
- Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom
- Adenoides (akantholytisches) Plattenepithelkarzinom
- Basaloides Plattenepithelkarzinom
- Adenosquamöses Karzinom (kombiniertes Adeno-Plattenepithelkarzinom)

Knorpeltumor:

- Chondrosarkom

### 1.1.9 Resektionsklassifikation

Nach einer operativen Tumorentfernung ist die histologische Beurteilung des exzidierten Gewebes im Hinblick auf die weiteren therapeutischen Optionen entscheidend. Zu beurteilen sind die Resektionsränder, sowie die Vollständigkeit der Tumorsektion (23). Grundsätzlich versteht man also unter dem Begriff „Resektionsrand“ die messbare Distanz zwischen dem Tumorrand und den, am Rand der Probe verbliebenen, gesunden Restanteilen (33).

Wie in einer, 2005 erschienenen, Arbeit (35) beschrieben kann ein Resektionsstatus für Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches als frei angegeben werden, wenn sich mikroskopisch ein freier Resektionsrand von über 5 mm beurteilen lässt. Dies gilt nach wie vor für eine Vielzahl der Malignome im Kopf-Hals-Bereich, jedoch hat sich gezeigt, dass die Resektionsfreiheit von 5 mm bei Larynxkarzinomen nicht benötigt wird. Um dieselbe prognostische Relevanz zu erzielen, haben sich bei Resektionen von Larynxkarzinomen bereits geringere Resektionsränder als ausreichend herausgestellt (34,36).

Für das Larynxkarzinom gilt der Resektionsrand daher bereits ab einer messbaren Distanz von infiltriertem zu freiem Gewebe  $> 1$  mm als negativ (R0). Bei einer mikroskopischen Randfreiheit  $\leq 1$  mm gilt der Tumorrand als „nahe reseziert“ (R1). Reicht der Tumor direkt an den Resektionsrand heran, so wird der Resektionsrand als positiv (R2) eingestuft (33, 34).

Rx	nicht beurteilbarer Resektionsrand
R0	Resektionsrand $>1$ mm
R1	Resektionrand $\leq 1$ mm
R2	Tumor reicht bis an Resektionsrand heran

Tabelle 7: Resektionsrandbeurteilung Larynxkarzinom

### 1.1.10 Therapie

Der Großteil der LarynxkarzinompatientInnen präsentiert sich bei Erstdiagnosestellung in einem Erkrankungsstadium, welches einen kurativen Therapieansatz zulässt. (59,60) Nach einer durchgeführten Staging-Untersuchung wird im multidisziplinären Team eine individuelle Therapieentscheidung getroffen und je nach Lokalisation des Tumors (59,60) und Patientenwunsch, eine Therapiestrategie vorgeschlagen. Eine Möglichkeit der kurativen Behandlung stellt die operative Versorgung dar. Diese kann weiterführend um eine postoperative Chemo- bzw. eine kombinierte Radio-Chemotherapie ergänzt werden kann. Ebenfalls möglich ist eine primäre Radiotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie. Kleine, oberflächliche Tumoren, ohne Lymphknotenbefall werden meist erfolgreich mit einer operativen Behandlung (inklusive Laserchordektomie), oder einer Radiotherapie alleine versorgt. Die radiotherapeutische Behandlung wird, verglichen mit dem operativen Vorgehen, als die stimmschonendere und komplikationsärmere Therapieoption beschrieben. Dosis und Größe des Bestrahlungsfeldes werden je nach Tumorausdehnung und Lokalisation individuell ausgewählt (61).

Während die klinisch therapeutischen Guidelines in den USA, herausgegeben vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN), regelmäßige Updates der Richtlinien vornehmen, gibt es auf europäischer Ebene, seitens der European Society for Medical Oncology (ESMO), und der European Head & Neck Society (EHNS), seit 2010 keine Neuauflage der Behandlungs-Richtlinien. Außerdem ist anzumerken, dass es im deutschsprachigen Raum keine offiziellen Guidelines zur Therapie von HNO-Tumoren gibt. Hier liegen nur Empfehlungen vor. Daher gibt es, je nach Klinik und Land, unterschiedliche Therapieansätze für die Behandlung von LarynxkarzinompatientInnen (62).

Ziel der Therapie ist, bei allen Empfehlungen gleichermaßen, die Tumorheilung, eine stimmschonende Behandlung, sowie die Risikominimierung für schwere Komplikationen (59,60).

Chirurgische Therapieoptionen sind je nach Lokalisation und Ausdehnung bei den meisten PatientInnen Laserchordektomien und stimmerhaltende Larynxteilresektionen. Ist das Tumorwachstum besonders ausgedehnt (T3,T4), ist

die totale Laryngektomie fallweise die einzige Option. Eine Neck dissection ist in der Regel bei glottischen Karzinomen nicht notwendig, da jene früher erkannt werden und ihre Ausbreitung meist noch nicht derart weit fortgeschritten ist, das eine Lymphknotenausräumung indiziert wäre. Supra- und subglottisch gelegene Tumore erfordern jedoch bei weit fortgeschrittener Ausdehnung oftmals eine zusätzliche Ausräumung des Lymphabflussgebietes (3).

Auch pharmakotherapeutische Therapieoptionen spielen eine zunehmende Rolle in der multimodalen Tumortherapie von HNO Karzinomen. Wie in einer Arbeit von David Adelstein und Tobenna Nwizu 2015 (63) beschrieben, empfiehlt sich folgende Einteilung der Erkrankungsstadien für HNO Karzinome vom plattenepithelialen Typ: frühes Erkrankungsstadium (Stage I/II), lokal fortgeschrittenes Stadium (Stage III/IV) und weit fortgeschrittenes, metastasierendes Stadium. Bei mehr als zwei Drittel aller PatientInnen lässt sich bei Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium diagnostizieren. Pharmakotherapeutisch verwendete Präparate bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind entweder einzeln und kombiniert verwendete Chemotherapeutika, zielgerichtete molekulare Wirkstoffe, oder beide in Kombination. Zu den Substanzen, die eine erfolgversprechende Wirkung erzielen, gehören die platin-hältigen Chemotherapeutika Cisplatin und Carboplatin. Weiters Taxane (Paclitaxel und Docetaxel), Methotrexat und 5-Fluor-Uracil. Cetuximab ist bislang der einzig zugelassene molekulare Antikörper der in der Therapie zum Einsatz kommt. Die Wahl des Präparats ist abhängig vom Performance Status der PatientInnen und anderen Komorbiditäten. Platin-hältige Chemotherapie wird nur dann empfohlen, wenn die erkrankten PatientInnen einen guten Performance Status erzielen und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen (63,64).

Folgende Auflistung gibt einen Überblick über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten in den jeweiligen Tumorstadien (61):

### Stage I

#### **Supraglottis**

1. Externe Laser-Bestrahlung
2. Supraglottische Laryngektomie (Totale Laryngektomie als Reserveoperation)

## **Glottis**

1. Strahlentherapie
2. Laserchordektomie im T1 Stadium
3. Hemilaryngektomie oder totale Laryngektomie je nach Ausbreitung und anatomischen Gegebenheiten
4. Endoskopische CO2 Laserchordektomie

## **Subglottis**

1. bei Stimmerhaltungswunsch alleinige Radiotherapie
2. Operation bei Versagen der Radiotherapie oder PatientInnen, die für eine Radiotherapie alleine nicht in Frage kommen

### Stage II

## **Supraglottis**

1. Externe Bestrahlung für kleine Läsionen und elektive Lymphknoten
2. Supraglottische Laryngektomie oder totale Laryngektomie mit bilateraler Neck dissection, je nach Größe und Ausbreitung der Läsion, klinischem Status der PatientInnen und Expertise des behandelnden Teams.
3. Postoperative Radiotherapie wird empfohlen für nahe Resektionsränder oder andere Risikofaktoren.
4. Radiotherapie sollte bevorzugt werden bei Stimmerhaltungswunsch

## **Glottis:**

1. Radiotherapie
2. Partielle oder Hemilaryngektomie. Unter besonderen Umständen kann auch eine Mikrochirurgische Therapieoption gewählt werden

## **Subglottis**

1. alleinige Radiotherapie mit Stimmerhaltung
2. Operative Behandlung bei Versagen der Radiotherapie oder PatientInnen, deren Follow-up sich als schwierig herauszustellen scheint.

Postoperative Radiotherapie (PORT) mit oder ohne Chemotherapie

Je nach pathologischen Gegebenheiten nach primär chirurgischer Intervention können eine PORT bzw. eine Chemoradiotherapie im Adjuvanten Setting

angewandt werden. Dies gilt für folgende histologische Ergebnisse:

- T4 Stadium
- Perineurale Invasion
- Lymphovaskuläre Invasion
- Positive Resektionsränder <5mm
- Extrakapsulärer Lymphknotenbefall
- Zwei oder mehr involvierte Lymphknoten

Eine verbesserte Überlebenschance könnte für PatientInnen mit positiven Resektionsrändern und extrakapsulärem Lymphknotenbefall gezeigt werden (lt. European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies; Level of evidence: 1iiA) (54;65-67). Für die übrigen Risikofaktoren ist der Einfluss auf die Überlebenschance noch unklar.

### Stage III

#### **Supraglottis**

1. Konkordante Chemotherapie mit Radiotherapie die eine totale Laryngektomie zur Tumorkontrolle erhalten
2. Induktionschemotherapie gefolgt von konkordanter Chemotherapie und Radiatio.

Laryngektomie ist nur vorgesehen für PatientInnen, mit einem Therapieansprechen unter 50% auf Chemotherapie mit fortschreitender Erkrankung nach Bestrahlung

3. Operation mit oder ohne postoperativer Radiotherapie (PORT)

#### **Glottis**

1. Konkordante Chemotherapie mit Radiotherapie bei PatientInnen mit totaler Laryngektomie
2. Induktionschemotherapie gefolgt von konkordanter Chemotherapie und Radiatio  
Laryngektomie ist nur vorgesehen für PatientInnen, mit einem Therapieansprechen unter 50% auf Chemotherapie mit fortschreitender Erkrankung nach Bestrahlung
3. Alleinige Radiotherapie
4. Operation mit oder ohne PORT

## **Subglottis**

1. Laryngektomie inklusive isolierter Thyroidektomie und Tracheoesophageale Lymphknoten Entfernung gefolgt von postoperativer Radiatio.
2. Alleinige Radiotherapie ist indiziert bei PatientInnen, die keine operative Versorgung erhalten können. Eine strenge Therapiekontrolle ist indiziert.
3. Induktionschemotherapie gefolgt von konkomitanter Chemotherapie und Radiatio.

Laryngektomie ist nur vorgesehen für PatientInnen, mit einem Therapieansprechen unter 50% auf Chemotherapie mit fortschreitender Erkrankung nach Bestrahlung

## **Konkomitante Radiochemotherapie**

Konkomitante Radiochemotherapie ist eine Standard-Therapieoption für lokal fortgeschrittene Tumore im Kopf-Hals-Bereich (Stage III oder IV). Eine Metaanalyse von 93 randomisierten Studien zwischen 1956 und 2000 zeigten, dass PatientInnen, die eine konkomitante Chemotherapie erhielten, einen besseren Benefit hatten, als jene die eine Induktionschemotherapie erhielten.

## **Operation gefolgt von PORT oder Chemoradiotherapie**

Postoperative Radiochemotherapie bringt gegenüber alleiniger Radiotherapie alleine einen Vorteil bezogen auf lokoregionäre Kontrolle und Überlebensvorteil. Dies gilt für PatientInnen deren Tumoren eine extrakapsuläre Infiltration eines Lymphknoten oder positive Resektionsränder aufweisen.

### Stage IV

## **Supraglottis**

1. Konkomitante Chemotherapie mit Radiatio bei PatientInnen, die eine totale Laryngektomie erhalten, T4a Stadien inkludiert
2. Induktionschemotherapie gefolgt von konkomitanter Chemotherapie und Radiatio.
3. Radiatio alleine bei PatientInnen, die für eine Chemotherapie oder

- Operation nicht in Frage kommen.
4. Operation mit PORT für T4 PatientInnen

### **Glottis**

1. konkomidante Chemotherapie mit Radiatio
2. Induktionschemotherapie gefolgt von konkomidanter Chemotherapie und Radiatio
3. Radiotherapie alleine
4. totale Laryngektomie und PORT mit oder ohne konkomidanter Radiotherapie bei T4 Tumoren

### **Subglottis**

1. Laryngektomie plus totale Thyroidektomie und bilaterale Lymphknotenausräumung, gefolgt von postoperativer Radiatio
2. Alleinige Radiotherapie nur bei nicht operablen Tumoren

### 1.1.11 Inflammation und Tumorentstehung

Schon im 19. Jahrhundert stellte Rudolf Virchow die Präsenz von Leukozyten in malignen Tumoren fest (37). Aufgrund dieser Entdeckung kam erstmals die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Inflammation und Tumorentstehung auf. Die Mikroumgebung von Tumoren beinhaltet eine Vielzahl von Immunzellen, darunter: Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Mastzellen, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen, außerdem auch T- und B-Zellen der spezifischen Immunabwehr. Diese Zellen stehen in engem Austausch mit den tumoreigenen Zellen, wie beispielsweise Fibroblasten. Diese enge Kommunikation wird durch eine Produktion verschiedenster Cyto- und Chemokine ermöglicht (37). Nur ein kleiner Teil aller Karzinome wird durch genetische Mutation verursacht. Die überwiegende Mehrheit (90%) wird ätiologisch mit somatischen Mutationen und Umweltfaktoren in Verbindung gebracht. So wurden Faktoren wie chronische Entzündung, Übergewicht, Alkohol, Nikotin, Strahlung und Umweltverschmutzung als Hauptrisikofaktoren in der Entstehung der häufigsten Malignomarten, identifiziert. All diese Risikofaktoren sind assoziiert mit Entzündung. Über 20% der malignen Neubildungen sind direkt assoziiert mit einer chronischen Entzündungen, deren Erreger bereits identifiziert wurde (38). Beispielsweise führt eine persistierende *Helicobacter pylori* Infektion zu malignen Magentumoren und MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) Lymphomen. Infektionen mit Hepatitis B (HBV) oder C (HCV) erhöhen das Risiko an einem hepatozellulären Karzinom (HCC) zu erkranken und Infektionen mit Schistosomen sind vergesellschaftet mit einem höheren Risiko für Karzinome der Blase oder des Kolons (37). Mittlerweile ließ sich der Zusammenhang, von Tumorentstehung und Inflammation aufgrund zahlreicher evidenzbasierter Metaanalysen klar nachweisen. Somit erhielt Entzündung, bezogen auf die Tumor-Entstehung, -Ausbreitung und -Therapie einen klaren Stellenwert, und wurde 2011 in einer von Hanahan D. und Weinberg RA. publizierten Arbeit als wichtiges Kennzeichen der Tumorentstehung genannt (42). Die inflammatorische Mikroumgebung von soliden Tumoren beeinflusst aber nicht nur die Tumorentstehung, sondern auch das Fortschreiten der Erkrankung, die Immunkontrolle und das Ansprechen auf die weiterführende Therapie (37,38,43). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde 2012 von Donald C. McMillan ein

prognostischer Score (Glasgow Prognostic Score – GPS) publiziert, welcher allein auf der systemischen Inflammation der TumorpatientInnen basiert (siehe folgende Abbildung). Gemessen wird der für Entzündung maßgebliche Laborparameter CRP (C-reaktives Protein). Ein erhöhter GPS ist assoziiert mit höherem Gewichtsverlust, niedrigerem Performance Status, einer erhöhten Komorbidität und erhöhten proinflammatorischen Zytokinen, außerdem auch mit häufigerem Auftreten von Komplikationen während einer Therapie. Zusammenfassend ist ein erhöhter GPS-Wert ein unabhängiger prognostischer Faktor für TumorpatientInnen (41). Weitere messbare Laborparameter, die auf eine systemische Entzündungsantwort hinweisen sind Albumin (Hypalbuminämie), erhöhte Zytokine, Leukozyten und deren Subtypen (39,40).

<b>Glasgow Prognostic Score (GPS)</b>	<b>Punkte</b>
C-reaktives Protein >10mg/l und Albumin >35 g/l	0
C-reaktives Protein >10mg/l	1
Albumin <35 g/l	1
C-reaktives Protein >10mg/l und Albumin <35 g/l	2
<b>Der modifizierte GPS (mGPS)</b>	
C-reaktives Protein <10mg/l und Albumin >35 g/l	0
C-reaktives Protein > 10mg/l	1
C-reaktives Protein > 10mg/l und Albumin <35g/l	2

Tabelle 8: The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score (41)

### 1.1.12 Fragestellung

Hauptziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, einen Zusammenhang zwischen dem Fünf-Jahres-Überleben von LarynxkarzinompatientInnen und deren prä-therapeutischem C-reaktiven Protein (CRP) sowie der Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio aufzuzeigen. Die Fragestellung ergab sich aus der Tatsache, dass jene Laborparameter für solide Tumoren anderer Genese (z.B.: Pankreas-, Ösophagus-, Kolon-, Nasopharyngeal-, Rectum-, Magen-Karzinomen) (43-52) bereits einen gesicherten Stellenwert in der Tumorprognose haben und ein signifikanter Zusammenhang mit einem besseren oder schlechteren Outcome nachgewiesen werden konnte (43,44,45,46). Für das Larynxkarzinom ließen sich im Rahmen der Literaturrecherche keine Studien finden, die diesen Zusammenhang zeigten. Im Rahmen der Datenauswertung des 1 9 7 PatientInnen fassenden Kollektivs wurden weiters auch die patientInnenenspezifischen Laborwerte Hämoglobin und Glucose, sowie einige andere tumor- und patienten-spezifische Daten (Alter, Geschlecht, Raucher- und Alkohol-Status, TNM- Stadium, UICC- Stadium, Grading, Resektionsstatus etc.) erhoben und überprüft, ob jene Faktoren die Überlebensrate zusätzlich prognostisch beeinflussen.

Durch die Ergebnisse dieser Studie sollen sowohl eine patientInnenenspezifische weitere Therapieplanung optimiert, als auch eine bedarfsgerechtere Versorgung und gezieltere Betreuung der PatientInnen erreicht werden.

# Material und Methoden

## 2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst PatientInnen mit der Diagnose "Larynxkarzinom", welche in den Jahren 2000 bis 2015 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde in Graz erstdiagnostiziert und in Folge stationär oder ambulant behandelt wurden. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte anhand von archivierten Medocs-Daten.

Aus einem ursprünglichen Patientenkollektiv von 441 PatientInnen, konnten 197 PatientInnen für die Durchführung dieser Studie eingeschlossen werden.

Um in die Datenauswertung dieser Studie eingeschlossen werden zu können, musste die Erstdiagnose des Larynxkarzinoms an der Universitätsklinik in Graz erfolgt sein. Ein weiteres Einschlusskriterium stellte das Vorliegen eines prätherapeutischen Labors dar.

## 2.2 Datenerhebung

Folgende personenbezogene Informationen wurden erfasst:

- Name
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose
- Lokalisation des Karzinoms
- Tumorstadium (TNM Stadium sowie UICC Klassifikation)
- Histologie des Karzinoms inklusive Grading
- Laborwerte: CRP, neutrophilen Granulozyten Anzahl absolut und relativ, Lymphozyten Anzahl absolut und relativ und die daraus resultierende Neutrophilen/Lymphozyten Ratio, Hämoglobin, Glucose.
- Therapiewahl nach Diagnosestellung (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie etc.)
- Resektionsstatus bei Operation

- Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie im weiteren Verlauf
- Betroffene Organe bei Metastasierung
- Rezidiv
- Auftreten eines Zweitkarzinoms
- Lokalisation des Zweitkarzinoms
- Raucherstatus
- Alkoholstatus
- Sterbedatum
- Krankheitsdauer
- Datum des letzten Kontaktes
- Beobachtungszeitraum

Die, retrospektiv erhobenen, Patientendaten wurden der statistischen Auswertung zugeführt. Das verwendete Programm hierfür war SPSS (Standardversion, SPSS 15.0, IBM Software). Die statistische Datenanalyse erfolgte zunächst deskriptiv, wobei hierfür der Mittelwert, der Median, absolute und relative Häufigkeitsverteilungen und die Standardabweichung berechnet. Nach der statistischen Überprüfung auf Normalverteilung der Daten (Überlebenszeit, CRP, Hb, Lymphozyten absolut, Neutrophile absolut, Glucose sowie die Neutrophilen/Lymphozyten Ratio) wurden einige der überprüften Parameter als normalverteilt eruiert und in Folge dessen, wurden passende Testverfahren angewandt. Lag eine normalverteilten der Daten vor, erfolgten die Berechnungen mittels t-Test. Als nicht-parametrischer Test wurde für Daten, bei denen keine NV vorlag, der Mann-Whitney-U Test angewandt.

Eine Normalverteilung lag für folgende Parameter vor:

- Überlebenszeit
- Geschlecht
- Lymphozyten absolut
- Neutrophile Granulozyten absolut
- Neutrophile Granulozyten relativ
- Hämoglobin

Die anschließend erfolgte Auswertung der Überlebenskurven wurde nach Kaplan-Meier kalkuliert und hinsichtlich des Überlebens, mit Hilfe des Log-rank Tests, auf

signifikante Unterschiede überprüft. Für die Evaluierung prognostischer Parameter und einem möglichen Zusammenhang zwischen dem 5-Jahres-Überleben und den erhobenen Laborwerten wurden multivariate Analysen durch Cox-Regressionsberechnungen angewandt. Für alle durchgeführten Testverfahren wurde als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt. Auch für die Erstellung der graphischen Darstellungen wurde SPSS verwendet. Die Anzeige dieser erfolgte anhand von Kreisdiagrammen oder Histogrammen. Zum Zeitpunkt der Erhebung und Auswertung lag ein gültiges Votum der Ethikkommission Graz vor.

# Ergebnisse – Resultate

## 3.1 Deskriptive Statistik

### 3.1.1 Altersverteilung bei Diagnosestellung

Alter					
N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Std.Abweichung
197	62,7	62,3	30,4	88,3	11,2

Tabelle 8: Altersverteilung

Insgesamt beinhaltet die vorliegende Studie die Daten von 197 PatientInnen, die, entsprechend der festgelegten Einschlusskriterien, für die Datenausarbeitung aufgenommen wurden. Der Altersrange der PatientInnengruppe reicht von 30 bis 88 Jahre. Das berechnete Durchschnittsalter beträgt 62,7 Jahre (Standardabweichung 11,2 Jahre).

### 3.1.2 Geschlechtsverteilung

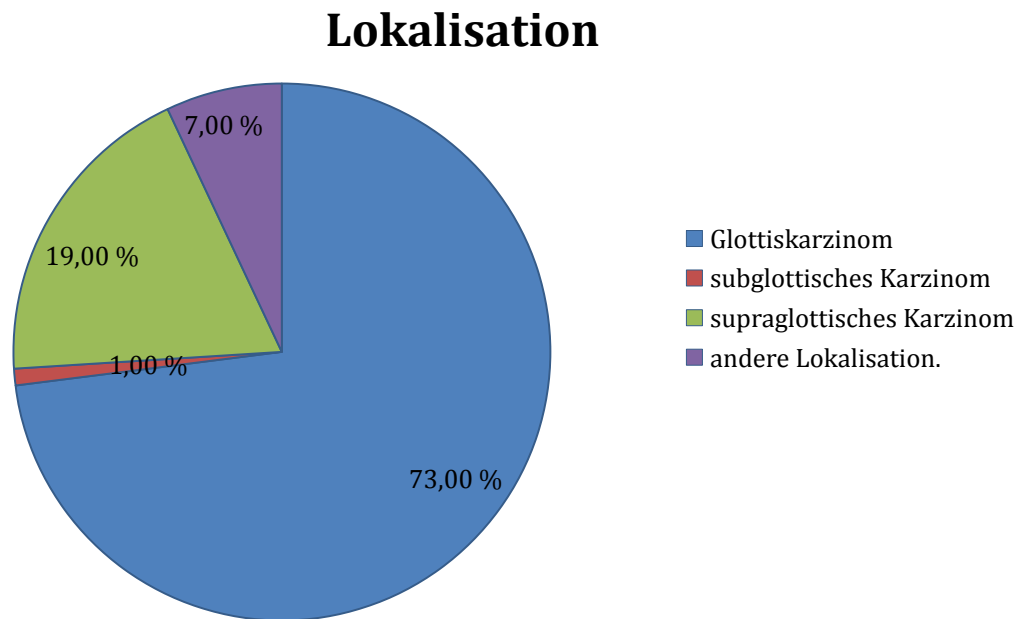
Von einer erfassten Gesamtpatientenzahl von 197 PatientInnen waren 177 (89,8) männlich und 20 (10,2%) weiblich.

### 3.1.3 Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung

	Geschlecht	N	Mittelwert	Std. Abweichung
Alter	männlich	177	63	10,9
	weiblich	20	59,6	13,4

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten und Patientinnen, ihrem Geschlecht und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden ( $p=0,2$ ). Männer erhielten die Diagnosestellung durchschnittlich im Alter von 63 Jahren, bei Frauen lag das Alter bei Erstdiagnose im Durchschnitt bei 59,6 Jahren.

### 3.1.4 Tumorlokalisation



**Abbildung 3 Tumorlokalisation**

Die häufigste Lokalisation des Larynxkarzinoms, wies mit 144 Fällen (73,1%) das Glottiskarzinom auf. Karzinome des supraglottischen Bereichs stellten mit einer Fallzahl von 38 (19,3%) die zweithäufigste Lokalisation dar. Bei zwei PatientInnen (1%) war der Tumor im Bereich der Subglottis lokalisiert. 6 PatientInnen (3%) zeigten eine Tumorausbreitung im Bereich der Epiglottis. Die restlichen 7 PatientInnen (3,5%) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ausgedehnte, lokalisationsüberschreitende Tumorbefunde. Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, wurden die beiden letzten angeführten Gruppen im Kreisdiagramm zu einer gemeinsamen Gruppe (andere Lokalisation) zusammengefasst.

### 3.1.5 T-Status

In der histopathologischen Auswertung zeigten 73 PatientInnen (37,1%) einen Tumor im T1-Stadium, 37 PatientInnen (18,8%) wiesen ein T4-Stadium auf. Im T2-Stadium befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 36 PatientInnen (18,3%), im T3-Stadium 32 PatientInnen (16,2 %). Bei 15 PatientInnen (7,6%) fehlte der definitive histopathologische Befund.

Im Gesamtkollektiv aller T-Stadien war das T1 Stadium am häufigsten vertreten.

### 3.1.6 N-Status

137 PatientInnen (69,5%) zeigten keinen Nachweis von regionären Halslymphknotenmetastasen und konnten somit dem Stadium N0 zugerechnet werden. 14 PatientInnen (7,1%) wurden mit einem N1 Stadium (Nachweise eines solitären Lymphknotenbefalls) befundet. Bei 28 PatientInnen (14,2%) lag bei Diagnosestellung bereits ein Stadium N2 vor. Zwei PatientInnen (1%) zeigten bereits ein N3 Stadium bei Erstdiagnose (Lymphknotenmetastasen von >6cm).

Bei 16 PatientInnen (8,1%) lag kein eindeutiger Befund vor.

### 3.1.7 M-Status

Die Auswertung der Fernmetastasierung ergab, dass 171 aller erhobenen PatientInnen (86,8%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Metastasen aufwiesen und daher einem M0 Status zugeordnet werden konnten. Bei 3 PatientInnen (1,5%) wurden Fernmetastasen nachgewiesen. Eine Beurteilung der Fernmetastasierung war bei 23 PatientInnen (11,7%) aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

### 3.1.8 Zusammenhang Lokalisation und T-Status

Lokalisation	T					total
	Tis	T1	T2	T3	T4	
Glottiskarzinom	4	69	17	19	24	133
supraglottisches Karzinom	0	2	15	11	9	37
Epiglottiskarzinom	0	1	2	0	2	5
Glottiskarzinom mit subgl. Ausdehnung	0	1	1	2	1	5
Andere Lokalisation	0	0	1	0	1	2
total	4	73	36	32	37	182

Tabelle 9: Lokalisation in Abhängigkeit vom T Stadium

Die Mehrheit der Larynxkarzinome wurde im T1-Stadium diagnostiziert (73 Fälle; 54,9%). Mit insgesamt vier Fällen (3,0%) am seltensten, lies sich, im Bereich der Glottis, ein in situ Karzinom (Tis) nachweisen.

Stellt man einen Vergleich zur Abhängigkeit der vorliegenden T Stadien und der Lokalisation des Karzinoms an, so zeigt sich, dass bei Glottiskarzinomen das T1-Stadium, mit 69 von 133 erfassten Fällen (51,9%), das häufigste ist. Am seltensten ließ sich, im Bereich der Glottis, ein Karzinoma in situ diagnostizieren. Im Vergleich dazu, wurde bei Karzinomen des supraglottischen Raumes das T2-Stadium am häufigsten diagnostiziert.

### **3.1.9 Einteilung nach dem UICC-Schema**

Nach Einteilung in das UICC-Schema konnten 3 Fälle (1,5%) dem Stadium 0, 72 Fälle (36,5%) dem Stadium 1, 29 Fälle (14,7 %) dem Stadium 2 und jeweils 30 Fälle (15,2%) den Stadien 3 und 4a zugeteilt werden. Das Stadium 4b zeigte eine Häufigkeit von neun Fällen (4,6%). Stadium 4c wurde nur in drei Fällen (1,5%) diagnostiziert. In 21 Fällen (10,7%) war keine Beurteilung möglich.

Zusammenfassend war das Stadium 1 häufigkeitsbezogen vorherrschend, im Vergleich wurden die Stadien 0 und 4c am seltensten diagnostiziert.

### **3.1.10 Grading**

Nach histopathologischer Beurteilung wurde mit 129 Fällen (65,5%) ein Plattenepithelkarzinom im Stadium G2 am häufigsten diagnostiziert. An zweiter Stelle standen mit 34 diagnostizierten Fällen (17,3 %), G3 Tumore, gefolgt von 12 (6,1%) G1 graduierten Malignomen. Ein G4 Grading wies lediglich ein Fall (0,5%) auf. Die Diagnose in situ Karzinom wurde in 6 Fällen (3%) gestellt. In 3 Fällen (1,5%) war der Befund nicht eindeutig. Lediglich zwei (1,0%) der insgesamt 187 befundeten Karzinome waren histologisch keine Plattenepithelkarzinome. Eines dieser zwei wurde histologisch als Fibromyxosarkom befundet, das andere erhielt die Diagnose chondrogene maligne Neubildung. Bei 10 Fällen (5,1%) lag kein pathologischer Befund bei, sie waren somit nicht beurteilbar.

### 3.1.11 Operation und Therapie

Operation	Anzahl	Prozent
nein	57	28,9
ja	140	71,1
total	197	100,0

**Tabelle 10: Operation Primum**

Bei 140 von 197 Fällen, das entspricht 71,1 %, wurde das erstdiagnostizierte Karzinom operativ behandelt. 57 PatientInnen (28,9%) erhielten keine operative Therapie nach Erstdiagnose.

#### Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium

Operation	T					total
	Tis	T1	T2	T3	T4	
nein	1	5	12	17	20	55
ja	3	68	24	15	17	127
total	4	73	36	32	37	182

**Tabelle 11: Operation in Abhängigkeit vom T-Stadium**

182 (92,4%) der insgesamt 197 Fälle konnten einem definitiven T-Stadium zugeordnet werden. Das erklärt die Abweichung der Operationszahlen: Insgesamt wurde das Primum bei 140 PatientInnen (71,1%) operativ behandelt, davon konnte 13 PatientInnen (9,3%) kein T-Stadium zugeordnet werden. Daher ist die Anzahl der operierten PatientInnen (hier 127 Fälle) in dieser Tabelle um 13 Fälle niedriger als in der Gesamtübersicht (140 Fälle).

Am Primum wurden insgesamt 127 Patienten (69,8%) operiert. Bei Diagnose eines in situ Karzinoms erhielten 3 (2,4%) von 4 PatientInnen eine operative Behandlung.

Weiters wurden 68 von 73 PatientInnen (93,2%) mit einem T1-Stadium und 24 von 36 (66,7%) mit einem T2-Stadium operativ versorgt. Weitere 15 von 32 (46,9%) im T3-Stadium und 17 von 37 (45,9%) in einem T4-Stadium wurden einer Operation am Primum unterzogen.

## Operation in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Operation	UICC							total
	0	1	2	3	4a	4b	4c	
nein	1	4	9	14	15	5	2	50
ja	2	68	20	16	15	4	1	126
total	3	72	29	30	30	9	3	176

Tabelle 12: Operation in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Bei 2 (1,6% bezogen auf das gesamt Kollektiv) von insgesamt 3 PatientInnen im UICC-Stadium 0 fiel die Entscheidung auf eine operative Versorgung des primären Karzinoms. Weitere 68 von 72 (54%) der PatientInnen in einem UICC-Stadium 1 wurden einer Operation unterzogen. 20 von 29 (15,9%) im Stadium 2 und 16 von 30 (12,7%) im Stadium 3 erhielten ebenfalls eine operative Versorgung des Primärtumors. Im Stadium 4a wurden 15 von 30 (11,9%) PatientInnen am Primum operiert. Im Stadium 4b waren es vier von neun (3,2%) und im Stadium 4c einer von drei PatientInnen (0,8%), der einer operativen Entfernung des Primärtumors unterzogen wurde.

### 3.1.12 Neck dissection und Seitenabhängigkeit

Von 197 PatientInnen erhielten 43 PatientInnen (21,8 %) eine Neck Dissection. In 22 Fällen (11,2%) der untersuchten Larynxkarzinompatienten wurde im Rahmen der Behandlung eine beidseitige Lymphknotenausräumung im Sinne einer Neck dissection durchgeführt. Bei 19 PatientInnen (9,6%) erfolgte der Eingriff einseitig. Bei zwei PatientInnen war eine Seitenzuordnung nicht eruierbar.

#### Operation und Neck dissection

In der Mehrzahl, genauer in 98 von 140 Fällen (70%), der am Primum operierten PatientInnen, wurde keine Neck dissection durchgeführt. 42 (30%) der insgesamt 140 operierten Patienten hingegen erhielten, unter gleichzeitiger Operation des Primums, eine Neck dissection.

### 3.1.13 Resektionsstatus

Resektionsstatus	Anzahl	Prozent
R0	97	49,2
R1	23	11,7
R2	1	0,5
total	121	61,4
fehlend	76	38,6
total	197	100,0

**Tabelle 13: Resektionsstatus**

Von den bereits oben erwähnten 140 operativ behandelten PatientInnen, wurde eine Entfernung im Gesunden, das entspricht einem R0 Resektionsstatus, bei 97 PatientInnen (49,2%) erreicht. Eine R1 Resektion, d.h. Resektate, bei denen im Randbereich noch Anteile von Karzinomgewebe histologisch identifiziert werden konnten, wurde in 23 Fällen (11,7%) nachgewiesen. In einem Fall (0,5%) wurde ein Resektionsstatus R2 nachgewiesen, bei welchem der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte und Karzinomgewebe über den gesamten Resektionsrand zu identifizieren war.

### 3.1.14 Konkomitante Therapien

Bei 172 von 197 PatientInnen, das entspricht einem prozentuellen Anteil von 87,3%, wurde keine Radiatio, nach erfolgter chirurgischer Behandlung, angestrebt. 25 PatientInnen (12,7%) hingegen erhielten eine primäre Strahlenbehandlung.

Ergänzende Therapie	Anzahl	Prozent
keine	2	1,0
	17	8,6
Radiatio	17	8,6
Radiatio und Chemotherapie	3	1,5
Chemotherapie	8	4,1
	5	2,5
Therapie abgelehnt	8	4,1
Best supportive care	14	7,1
Kombination und Immuntherapie		
Radiatio und radikalchirurgisch	10	5,1
Radikalchirurgisch, Chemotherapie, Radiatio		
total	84	42,6
fehlend	113	57,4
total	197	100,0

**Tabelle 14: Ergänzende Therapien**

Zusätzlich zur chirurgischen Therapie, erhielten 84 PatientInnen (42,6%) ergänzende Therapie-Verfahren. 14 PatientInnen (7,1%) wurden einem radikalchirurgischen Eingriff mit anschließender Bestrahlung unterzogen. Bei zehn PatientInnen (5,1%) wurde postoperativ ein Therapieregime aus einer Kombination von Radiatio und Chemotherapie gewählt. Eine kombinierte Immuntherapie erhielten acht PatientInnen (4,1%). Jeweils 17 PatientInnen (8,6%) wurden einer Radiatio beziehungsweise einer Kombinationstherapie aus Radiatio und Chemotherapie ohne chirurgisches Verfahren unterzogen. Drei PatientInnen (1,5%) erhielten eine alleinige Chemotherapie. Bei fünf PatientInnen (2,5%) war der Tumor bereits so weit fortgeschritten, dass das therapeutische Verfahren der Wahl "best supportive care" darstellte. Acht PatientInnen (4,1%) lehnten eine Therapie ab. Die hier fehlenden 113 PatientInnen (57,4%) erhielten eine rein chirurgische Therapie.

Bezüglich eines chemotherapeutischen Therapieregimes stellte sich die Behandlung der PatientInnen wie folgt dar:

Da insgesamt nur 30 PatientInnen eine Chemotherapie erhielten und von diesen 30 nur drei PatientInnen einer alleinigen Chemotherapie erhielten, war es nicht sinnvoll eine zusätzliche Tabelle für die verschiedenen Chemotherapie-Schemata zu erstellen. 20 dieser 30 PatientInnen (66,7%) erhielten als Chemotherapeutikum Cisplatin, alleine oder in Kombination mit anderen chemotherapeutisch wirksamen Medikamenten (Taxotere, Carboplatin, 5-Fluoruracil). Fünf PatientInnen (16,7%) wurden einer Chemotherapie laut TCF Schema unterzogen (Taxotere und Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil). Einer chemotherapeutischen Intervention mit dem AUC Schema (Carboplatin und Docetaxel) wurden vier PatientInnen (13,3%). Ein Patient erhielt als alleiniges Chemotherapeutikum Carboplatin. unterzogen.

Chirurgisches Verfahren	Anzahl	Prozent
Chordektomie	94	47,7
Larynx tot.	26	13,2
Larynxteilresektion	10	5,1
Larynxteilresektion	4	2,0
Chordektomie und Larynxteilresektion	2	1,0
Chordektomie und Larynx tot.	61	31,0
keine chirurgische Intervention		
total	197	100,0

**Tabelle 15: Chirurgisches Verfahren**

Von insgesamt 197 PatientInnen wurden 136 PatientInnen (69%) einer chirurgischen Therapie unterzogen. Die Chordektomie stellte das am häufigsten gewählte therapeutische Verfahren dar (bei 94 PatientInnen (47,7%)). Einer Totalexzision des Larynx wurden 26 PatientInnen (13,2%) unterzogen, zwei PatientInnen (1%) erhielten vor der totalen Larynxresektion eine Chordektomie. zehn PatientInnen (5,1%) erhielten eine Larynxteilresektion, weitere vier (2%) erhielten vor der endgültigen Teilresektion ebenfalls eine Chordektomie.

### **3.1.15 Auftreten eines Rezidivs**

Das Auftreten eines Rezidiv Tumors konnte bei 21 von 197 PatientInnen (10,7%)

beobachtet werden. 176 PatientInnen (89,3%) blieben hingegen rezidivfrei.

### 3.1.16 Metastasen bei Erstdiagnose und im weiteren Verlauf

Von der Gesamtzahl aller untersuchten PatientInnen mit Larynxkarzinom wurden bei 46 (23,4%) PatientInnen das Vorliegen eines bereits metastasierten Karzinoms festgestellt. 151 (76,6%) hingegen hatten bei Erstdiagnose einen M0 Status, per definitionem waren jene PatientInnen also frei von Fernmetastasen.

Von jenen 46 PatientInnen, die bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein metastasiertes Karzinom aufwiesen, waren die diagnostizierten Metastasen bei insgesamt 37 PatientInnen (18,7%) in den cervikalen Lymphknoten lokalisiert. Von jenen 37 cervical metastasierten Karzinomen, waren die betroffenen Lymphknoten bei 19 PatientInnen (9,6%) auf eine Seite des Halses beschränkt. Die restlichen 18 PatientInnen (9,1%) wiesen bereits beidseitige cervikale Metastasen auf. Insgesamt sieben PatientInnen (2,5%) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine weit fortgeschrittenes Metastasierungsstadium, in welchen die Metastasen bereits an multiplen Loci auftraten. Von jenen sieben PatientInnen wiesen vier (2,0%) zusätzlich einen Lymphknotenbefall auf, bei den restlichen vier PatientInnen (1,5%) konnte kein metastatischer Lymphknotenbefall diagnostiziert werden.

Metastasen im Verlauf	Anzahl	Prozent
nein	145	73,6
ja	38	19,3
total	183	92,9
fehlend	14	7,1
total	197	100,0

Tabelle 16: Metastasen im weiteren Beobachtungsverlauf

Bei 38 PatientInnen (19,3%) traten im Laufe des Beobachtungszeitraumes Metastasen auf. Über den gesamten Beobachtungszeitraum frei von Metastasierung blieben 145 PatientInnen (73,6%). Bei 14 PatientInnen (7,1%) konnte, aufgrund von Ablehnung der weiteren Tumornachsorge und oder Nicht Einhalten von Kontrollterminen, keine Aussage zum weiteren Metastasierungsverhalten getroffen werden.

### **3.1.17 Auftreten und Lokalisation des Zweitkarzinoms**

Die Gesamtzahl für das Auftreten eines Zweitkarzinoms lag bei 37 Fällen, das entspricht einem prozentuellen Anteil von 18,8%. Die am häufigsten diagnostizierten Zweitkarzinome waren mit neun aufgetretenen Fällen (4,6%) Malignome der Haut. Diese Häufigkeit lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs zurückführen, welches 62,7 Jahre betrug. Zweitkarzinome der Lunge und des Gastrointestinaltraktes wurden bei jeweils sieben PatientInnen (3,6%) diagnostiziert. Mit jeweils drei Fällen (1,5%) wurden Zweitkarzinome im HNO Bereich und im Urogenitaltrakt angegeben. Ein weiteres Zweitkarzinom (0,5%) wurde bei einem Patienten im Knochen, bei jeweils einem anderen Patienten wiederum in Leber, ZNS und dem Pankreas diagnostiziert. Bei vier PatientInnen (2,0%) wurden multiple Zweitkarzinome beschrieben.

### **3.1.18 Raucherstatus**

Aus den klinischen Unterlagen gaben 131 PatientInnen (66,5%) an zu rauchen. 43 PatientInnen (21,8%) waren Nichtraucher. Bei 23 PatientInnen (11,7%) konnten in den Archivdaten keine Informationen bezüglich des Raucherstatus erhoben werden.

#### **Zusammenhang von Geschlecht und Raucherstatus**

Im Geschlechtervergleich fanden sich unter den 197 untersuchten PatientInnen 67,8% Männer mit aktueller oder ehemaliger positiver Raucheranamnese. Für Frauen hingegen lag der prozentuelle Anteil, mit 7,5% Raucherinnen, deutlich unter der Vergleichszahl der Männer. 22,4% der Männer und 2,3% der Frauen gaben eine negative Raucheranamnese an. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Raucherstatus ( Chi-Quadrat Test: 0,01). Dieses Ergebnis lässt sich auf die deutlich höhere Anzahl der männlichen Patienten im inkludierten Kollektiv ( 177 Männer, 20 Frauen) zurückführen.

### 3.1.19 Alkoholstatus

	Anzahl	Prozent
Alkoholabusus	31	15,7
Kein Alkoholabusus	166	84,3
total	197	100,0

**Tabelle 17: Alkoholstatus**

Die Auswertung bezüglich Alkoholkonsumation zeigte, dass aus dem 197 PatientInnen fassenden Kollektiv lediglich bei 31 PatientInnen (15,7%) eine ICD Diagnose für Alkoholabusus vorlag. Die restlichen 166 PatientInnen (84,3%) gaben an, keinen Alkohol zu trinken.

#### **Zusammenhang von Geschlecht und Alkoholstatus**

In insgesamt 15,7% der Fälle des Patientenkollektivs ließ sich Alkoholabusus als Risikofaktor eruieren. Davon handelte es sich bei 14,2% um männliche Patienten, nur 1,5% waren Frauen. 84,3% der Kollektivs (75,6% der Männer und 8,6% der Frauen), gaben an, keinen Alkohol zu trinken. In diesem Vergleich ließ sich hinsichtlich der Alkoholanamnese kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied feststellen.

Nach Auswertung der deskriptiven Statistik, erfolgte im nächsten Schritt die schließende Statistik um die Hauptzielgröße der Studie zu berechnen. Dies wurde durch eine statistische Auswertung der Labordaten und dem Vergleich mit dem Fünf-Jahres-Überleben ermöglicht. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel (3.2 Analyse der Laborparameter) erläutert

### 3.2 Analyse der Laborparameter

Die Überprüfung der Variablen ( Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), Lymphozyten absolut, neutrophile Granulozyten absolut, CRP, Hämoglobin und Glucose) auf Normalverteilung erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

5-Jahres-Überleben		Neutrophile Granulozyten – absolut G/l	Lymphozyten – absolut G/l	Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio G/l
Nein	N	53	53	52
	Median	5,1	1,5	3,36
	Minimum	1,9	,40	1,43
	Maximum	31,5	2,6	34,25
Ja	N	81	80	79
	Median	4,6	1,85	2,64
	Minimum	1,5	,60	1,15
	Maximum	15,3	4	12,09
total	N	134	133	131
	Median	4,9	1,7	3
	Minimum	1,5	,40	1,15
	Maximum	31,5	4	34,25

Tabelle 18: neutrophile Granulozyten abs, Lymphozyten abs, NLR

5-Jahres-Überleben		CRP mg/l	Hb g/dl	Glu mg/dl
Nein	N	62	56	63
	Median	5,25	13,65	101
	Minimum	0	9,5	70
	Maximum	140,5	17,9	168
Ja	N	94	89	102
	Median	3,05	14,5	103
	Minimum	0	9,9	69
	Maximum	161	17,1	252
total	N	156	145	165
	Median	3,9	14,3	102
	Minimum	0	9,5	69
	Maximum	161	17,9	252

Tabelle 19: CRP, Hb und Glucose

In der Gruppe, die fünf Jahre nicht überlebt haben, betrug die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) im Median 3,4, das CRP 5,3 mg/l, Hämoglobin 13,7 g/dl und der Glucosewert lagen bei 101 mg/dl. Für die Gruppe, welche die fünf Jahre überlebt hat, betrug die NLR im Median 4,6, das CRP 3,1 mg/l, der ermittelte Hämoglobinwert 14,5 g/dl und der Glucosewert 103 mg/dl.

	Neutrophile Granulozyten - absolut	Lymphozyten - absolut	CRP	Neutrophilen/Lymphozyten -Ratio	Glu	Hb
Mann-Whitney U	1774,5	1462	2450	1350	2935	1892
Wilcoxon W	5095,5	2893	6915	4510	4951	3488
Z	-1,693	-3,028	-1,681	-3,312	-,933	-2,437
Asymp. Sig.	,09	<b>,002</b>	,093	<b>,001</b>	,351	<b>,015</b>

**Tabelle 20: U- Test**

a Grouping Variable: 5-Jahres-Überleben

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der absoluten Lymphozytenzahl ( $p=0,002$ ), dem Hämoglobingehalt im Blutbild ( $p=0,015$ ) und der NLR ( $p=0,001$ ). Bezüglich der anderen untersuchten Parameter konnte dieser signifikante Unterschied nicht gezeigt werden.

### 3.3 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

#### 3.3.1 Gesamtmortalität

Die mittlere Überlebenszeit in dieser Studie ergab bei Larynxkarzinom PatientInnen 9,9 Jahre.

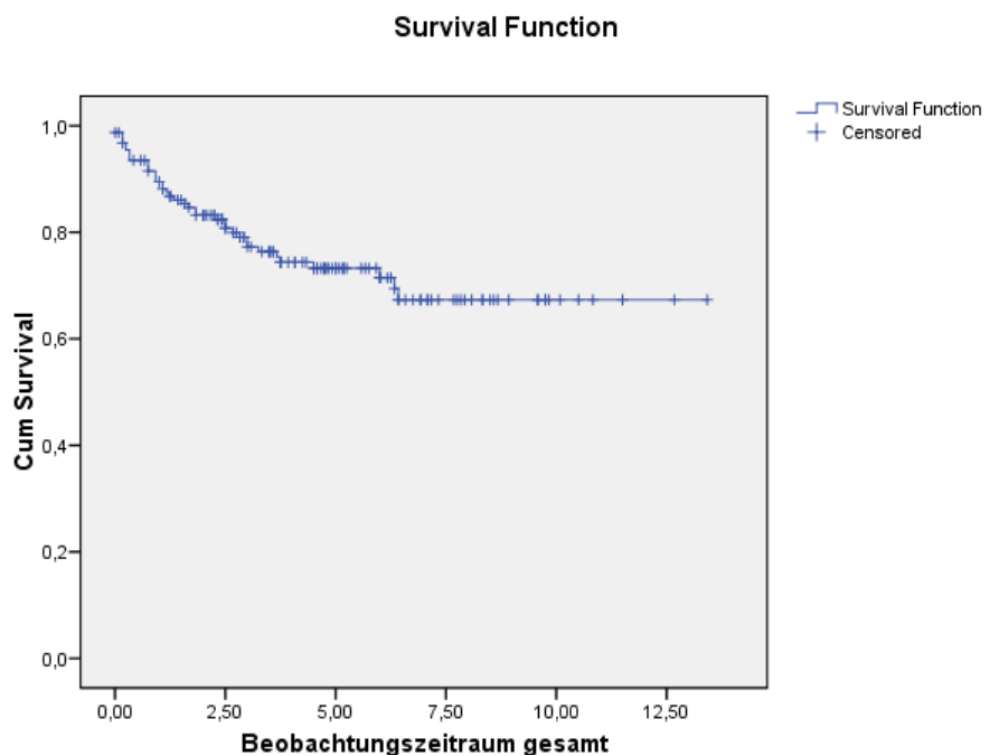


Abbildung 4: Gesamtmortalität

#### 3.3.2 Überleben und Geschlecht

Geschlecht	N	Prozent
männlich	139	38
weiblich	17	1
total	156	39

Tabelle 21: Überleben bezogen auf das Geschlecht

Über den gesamten Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 39 PatientInnen (25%). 38 (97,4%) davon waren Männer, lediglich eine (2,6%) der verstorbenen PatientInnen war eine Frau.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,727	,099

Tabelle 22: Log-Rank Test: Geschlecht und Überleben

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Geschlechter konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,099$ ).

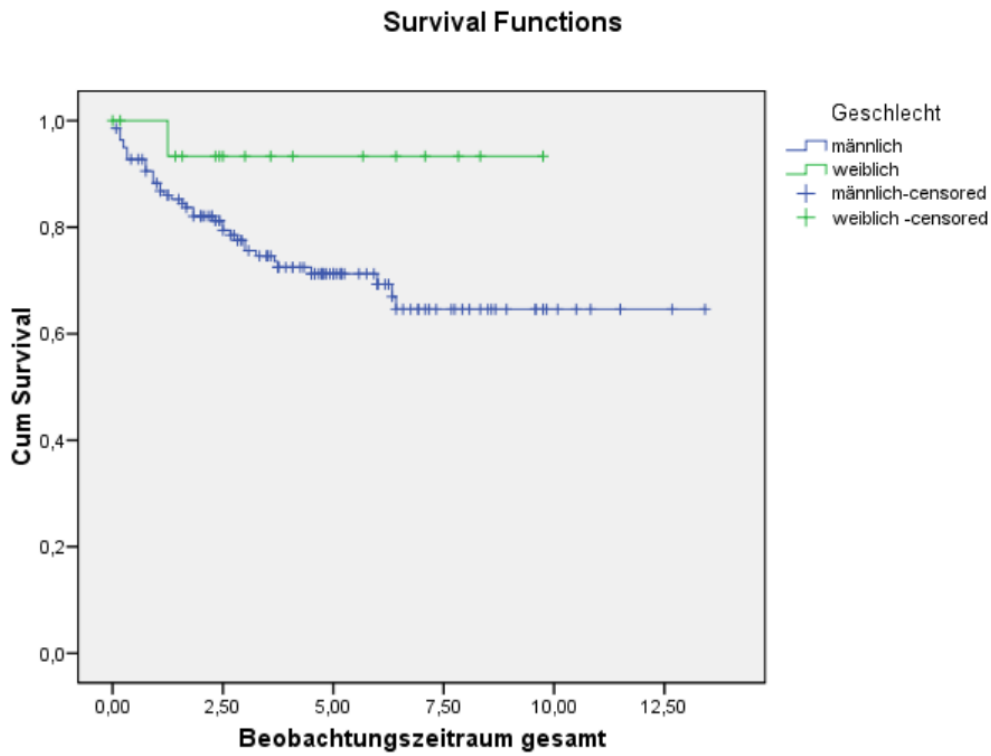


Abbildung 5: Gesamtmortalität Geschlecht

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die unterschiedlichen Geschlechter sind in der folgenden Tabelle angeführt:

Geschlecht	Zeit (Jahre)	Prozent
weiblich	1	100%
	5	93,3%
	10	93,3%
männlich	1	87,9%
	5	70,3%
	10	64,6%

### 3.3.3 Lokalisation

Lokalisation	total N	Anzahl Ereignisse
	N	Prozent
Glottiskarzinom	114	23
supraglottisches Karzinom	29	9
subglottisches Karzinom	2	1
andere Lokalisation	11	6
total	156	39

**Tabelle 23: Mortalität bei unterschiedlicher Lokalisation**

Mit der Lokalisation Glottiskarzinom verstarben von 114 PatientInnen 23 (20,2%). Von insgesamt 29 an einem supraglottischem Karzinom erkrankten PatientInnen, verstarben neun PatientInnen (31 %). Das subglottisch lokalisierte Karzinom wies ein Subkollektiv von zwei Patienten auf, davon verstarb einer (50%).

Lokalisation	Mittelwert			
	Abschätzung	Std. Error	95% Konfidenz Intervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Glottiskarzinom	<b>10,528</b>	,534	9,481	11,575
supraglottisches Karzinom	<b>6,362</b>	,865	4,667	8,056
subglottisches Karzinom	<b>2,460</b>	,912	,672	4,248
andere Lokalisation	<b>3,515</b>	,903	1,745	5,284
total	<b>9,855</b>	,492	8,891	10,819

**Tabelle 24: Überlebenszeit bei unterschiedlicher Lokalisation**

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,790	,013

**Tabelle 25: Log-Rank Test: Lokalisation und Überleben**

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,013$ ) zwischen der Lokalisation des Karzinoms und dem Gesamtüberleben. PatientInnen mit Glottiskarzinom überlebten im Durchschnitt 10,5 Jahre, hingegen überlebten PatientInnen mit supraglottischem Larynxkarzinom 6,4 Jahre und jene mit subglottisch lokalisiertem Karzinom 2,5 Jahre, weiters überlebten PatientInnen mit Karzinomen, deren Lokalisation keiner der drei Hauptlokalisationsgruppen direkt zuordenbar war, im Durchschnitt 9,8 Jahre.

## Survival Functions

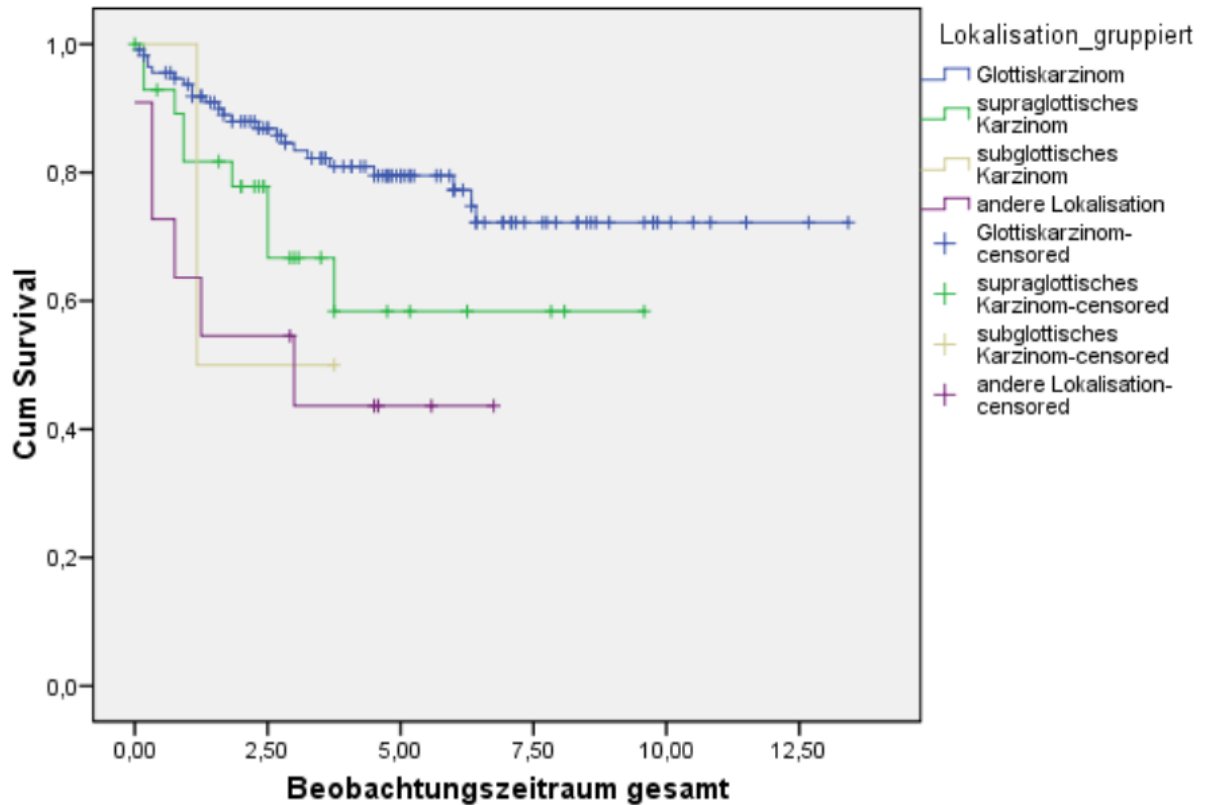


Abbildung 6: Mortalität bei unterschiedlicher Lokalisation

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Lokalisationen des Larynxkarzinoms stellt die wie folgt dar:

Lokalisation	Zeit(Jahre)	Prozent
Glottis	1	93,5%
	5	78,4%
	10	72,2%
Supraglottisches Karzinom	1	80,3%
	5	58,4%
	10	58,4%

Tabelle 26: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlicher Lokalisation

Aufgrund der zu geringen Fallzahl der subglottisch lokalisierten Karzinome (zwei PatientInnen), fehlt jene Lokalisation in der oben angeführten Tabelle.

### 3.3.4 Grading

Mit einem G1-Differenzierungsgrad verstarb von 16 PatientInnen keiner. In der Subgruppe der PatientInnen, deren Malignom mit G2 befundet wurde, verstarben 23 von 104 Patienten (22,1%). Im Subkollektiv des G3 Differenzierungsgrades verstarben von 27 PatientInnen 11 (40,7%). Ein G4-Stadium wurde bei einem Patienten diagnostiziert, welcher im Laufe der Beobachtungszeit verstarb.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,329	,006

Tabelle 27: Log-Rank Test: Histologischer Differenzierungsgrad und Überleben

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,006$ ) zwischen dem histologischen Grading-Status und dem Gesamtüberleben. PatientInnen, die die Erkrankung fünf Jahre überlebt haben, haben einen signifikant niedrigeren Differenzierungsgrad als PatientInnen, die innerhalb der ersten fünf Jahre verstorben sind.

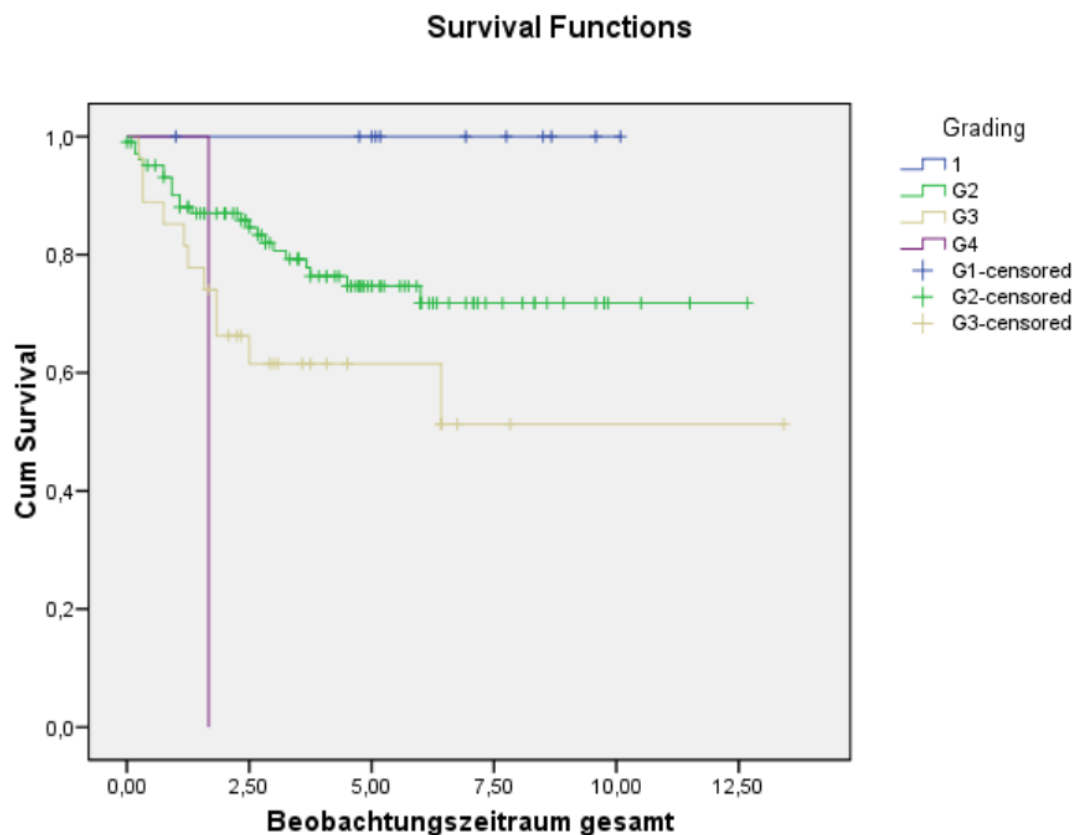


Abbildung 7: Mortalität bei unterschiedlichem Differenzierungsgrad

Folgende Tabelle zeigt einen Überblick bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen histologischen Differenzierungsgrade:

Differenzierungsgrad	Zeit(Jahre)	Prozent
G1	1	100%
	5	100%
	10	100%
G2	1	89,2%
	5	72,5%
	10	71,8%
G3	1	83,8%
	5	56,4%
	10	51,3%

Tabelle 28: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem Grading

### 3.3.5 T- Status

T	total N	Prozent
T1	61	6
T2	31	10
T3	23	9
T4	26	9
total	141	34

Tabelle 29: Mortalität bei unterschiedlichem T-Status

Von der insgesamt größten Subgruppe mit 61 PatientInnen die einem T1-Tumorstadium zugeordnet werden konnten, verstarben 6 (9,8%). Mit einem T2-Tumor verstarben 10 von 31 PatientInnen (32,3%). Von 23 PatientInnen mit einem T3-Tumor verstarben neun (39,1%). Bei 26 PatientInnen im Tumorstadium T4 verstarben neun (34,6%).

T	Mittelwert			
	Abschätzung	Std. Error	95% Konfidenz Intervall	
			Untergrenze	Obergrenze
T1	<b>11,410</b>	,483	10,464	12,356
T2	<b>7,212</b>	,944	5,361	9,063
T3	<b>4,589</b>	,632	3,351	5,827
T4	<b>8,307</b>	1,358	5,645	10,968
total	<b>9,982</b>	,512	8,978	10,986

Tabelle 30: Überlebenszeit bei unterschiedlichen T-Stadien

PatientInnen mit einem T1-Stadium überlebten im Durchschnitt 11,4 Jahre und wiesen somit die höchste Überlebensrate auf. Im T-Stadium belief sich die durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit auf 7,2 Jahre, im Stadium T3 auf 4,5 Jahre. PatientInnen im T4-Stadium lebten im Durchschnitt 8,3 Jahre.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,670	,000

Tabelle 31: Log-Rank Test: T-Status und Überleben

Es besteht ein höchstsignifikanter Zusammenhang ( $p=0,000$ ) zwischen der Überlebenszeit und dem diagnostizierten T-Stadium. Je niedriger das T-Stadium und somit die Ausdehnung des Karzinoms, umso höher war die Überlebenswahrscheinlichkeit.

### Survival Functions

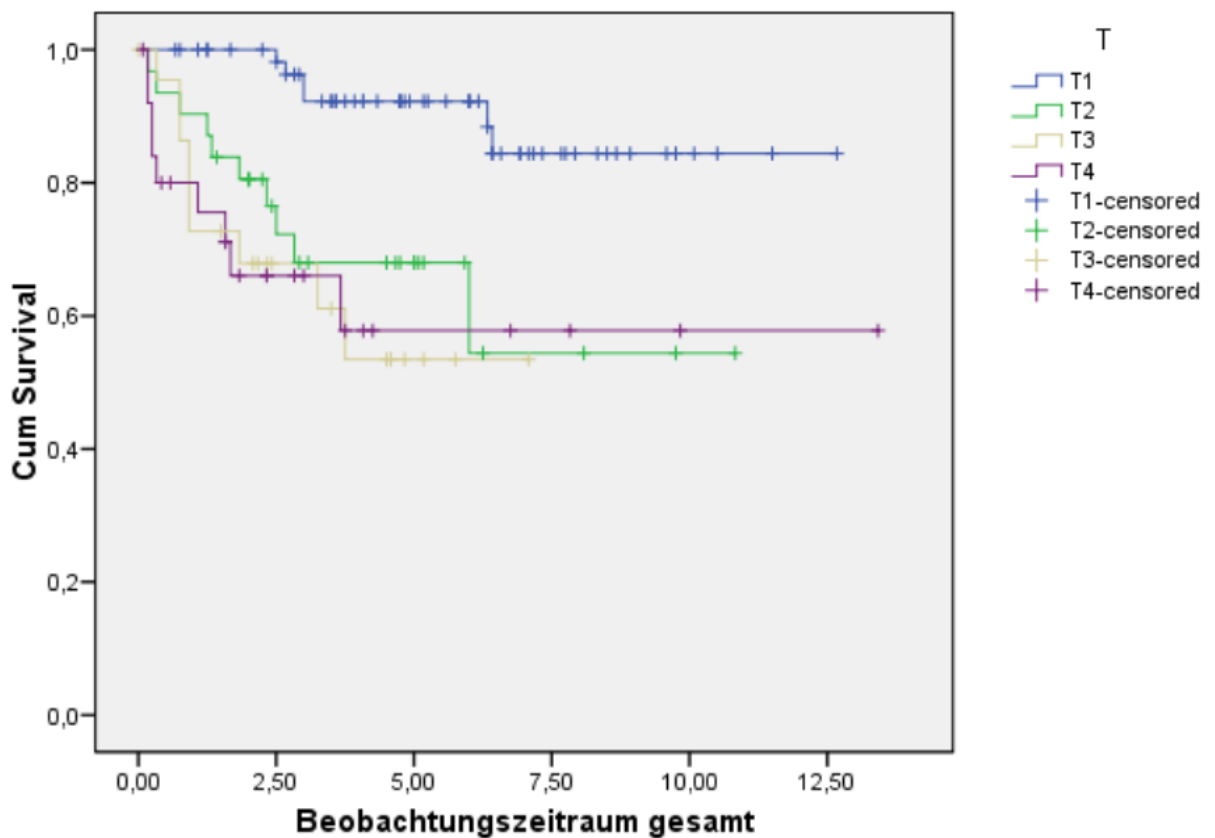


Abbildung 8: Mortalität bei unterschiedlichem T-Status

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen T-Stadien stellt sich wie folgt dar:

T-Stadium	Zeit (Jahre)	Prozent
T1	1	100%
	5	90,1%

	10	84,4%
T2	1	88,2%
	5	56,7%
	10	54,4%
T3	1	71,8%
	5	53,5%
	10	53,5%
T4	1	76,0%
	5	57,8%
	10	57,8%

Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem T-Status

### 3.3.6 N- Status

Von den 109 PatientInnen, welchen ein Lymphknotenstatus N0 zugeordnet wurde, verstarben 20 (18,3%). Mit einem N1-Status verstarben fünf von 12 PatientInnen (41,7%). Von 20 PatientInnen mit einem diagnostizierten N2-Status verstarben neun (45%), im N3-Stadium verstarb von zwei PatientInnen keiner.

	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,235	,007

Tabelle 33: Log-Rank Test: N-Status und Überleben

Es bestand ein signifikanter Unterschied ( $p=0,007$ ) zwischen der Überlebenszeit und dem N-Status eines PatientInnen. Je weniger Lymphknoten befallen waren, umso höher war die Überlebenszeit.

### Survival Functions

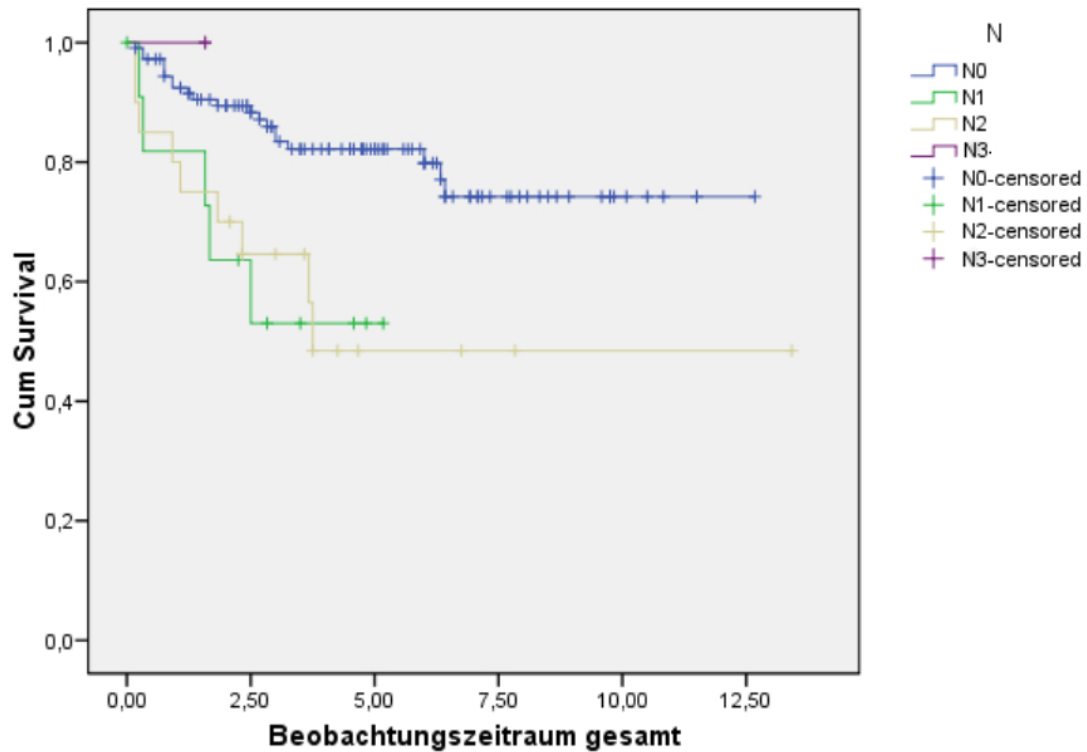


Abbildung 9: Mortalität bei unterschiedlichem N-Status

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die unterschiedlichen N-Stadien sind in der folgenden Tabelle angeführt:

N-Status	Zeit(Jahre)	Prozent
N0	1	92,1%
	5	80,6%
	10	74,2%
N1	1	74,1%
	5	53,0%
	10	53,0%
N2	1	76,0%
	5	48,5%
	10	48,5%

Tabelle 34: Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlicher Lokalisation

Da nur bei zwei Patienten des Gesamtkollektivs ein N3-Stadium diagnostiziert wurde und davon keiner verstorben ist, wurde in der obigen Darstellung auf die Übersicht des N3-Stadiums verzichtet.

### 3.3.7 M-Status

M	total N	Prozent
M0	136	27
M1	3	3
total	139	30

**Tabelle 35: Mortalität bei unterschiedlichem M-Status**

Von 136 PatientInnen, deren Karzinom bei Erstdiagnose keine Fernmetastasierung zeigte, verstarben im Laufe der Beobachtung 27 (19,9%). Mit einem M1-Stadium verstarben drei von drei Patienten (100%).

Ohne das Vorliegen von Fernmetastasen überlebten PatientInnen im Durchschnitt 10,6 Jahre. Wurden hingegen Fernmetastasen diagnostiziert, so sank das durchschnittliche Überleben auf 0,6 Jahre.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	41,162	,000

**Tabelle 36: Log-Rank Test: M-Status und Überleben**

Es bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p=0,000$ ) zwischen dem M-Status der PatientInnen und der jeweiligen Überlebenswahrscheinlichkeit. PatientInnen, die bei Erstdiagnose kein fernmetastasiertes Karzinom aufwiesen, überlebten signifikant länger.

### Survival Functions

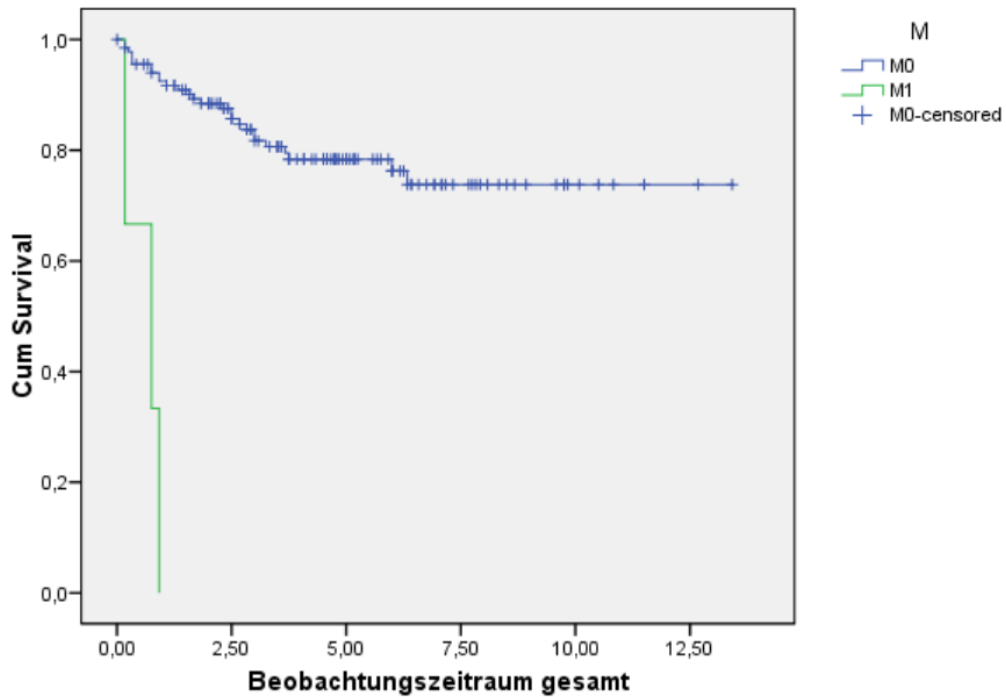


Abbildung 10: Mortalität bei unterschiedlichem M-Status

Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem M-Status wird in folgender Tabelle dargestellt:

M-Status	Zeit(Jahre)	Prozent
M0	1	91,8%
	5	77,2%
	10	73,8%
M1	1	0%
	5	0%
	10	0%

Tabelle 37: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem M-Status

### 3.3.8 Überleben und UICC- Stadium

UICC	total N	Anzahl Ereignisse Prozent
0	2	0
1	60	5
2	26	7
3	22	7
4	30	12
total	140	31

**Tabelle 38: Mortalität bei unterschiedlichem UICC Stadium**

Von zwei PatientInnen im UICC Stadium 0 verstarb keiner. Das in der Datenauswertung am häufigsten diagnostizierte Stadium war das UICC Stadium 1. Von jenen 60 PatientInnen in diesem Stadium verstarben im Beobachtungszeitraum fünf (8,3%). Von 26 PatientInnen mit einem UICC-Stadium 2 verstarben sieben (26,9%), von jenen im Stadium 3 starben von 22 PatientInnen sieben (31,8%). Von 30 PatientInnen, welche die Diagnose UICC Stadium 4 erhielten, starben 12 (40%).

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,349	,000

**Tabelle 39: Log-Rank Test: UICC Stadium und Überleben**

Ein konnte ein hochsignifikanter ( $p=0,000$ ) Zusammenhang zwischen dem UICC Stadium und der Überlebenszeit gezeigt werden. PatientInnen, mit niedrigeren UICC-Stadien überlebten demnach signifikant länger.

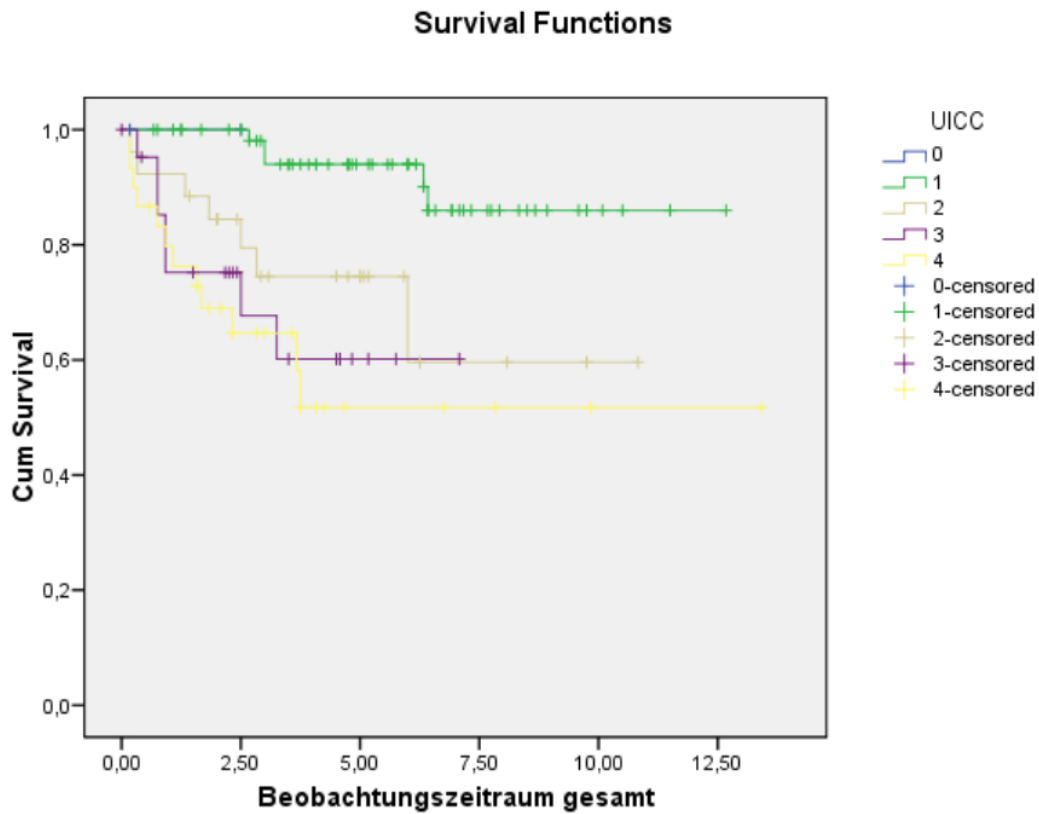


Abbildung 14: Mortalität bei unterschiedlichem UICC Stadium

Folgende Tabelle zeigt Überlebenswahrscheinlichkeiten für die unterschiedlichen UICC-Stadien:

UICC-Stadium	Zeit(Jahre)	Prozent
UICC 0	1	100%
	5	100%
	10	100%
UICC 1	1	100%
	10	86,0%
UICC 2	1	90,2%
	5	65,8%
	10	59,6%
UICC 3	1	75%
	5	60,2%
	10	60,2%
UICC 4	1	76,8%
	5	71,5%
	10	71,5%

Tabelle 40: Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichem UICC-Stadium

### 3.3.9 Überleben und CRP

CRP erhöht	total N	Anzahl Ereignisse Prozent
nein	75	16
ja	62	21
total	137	37

**Tabelle 41: Mortalität bei unterschiedlichen CRP Werten**

Von 75 PatientInnen, deren prä-therapeutisches CRP im Normbereich lag (< 5mg/l), verstarben 16 (21,3%). Bei 62 PatientInnen konnte im Labor ein erhöhtes CRP diagnostiziert werden. In dieser Subgruppe starben 21 PatientInnen im Beobachtungszeitraum (19,4%).

CRP erhöht	Mittelwert			
	Abschätzung	Std. Error	95% Konfidenz Intervall	
			Untergrenze	Obergrenze
nein	8,491	,515	7,482	9,501
ja	6,423	,547	5,351	7,495
total	7,858	,410	7,055	8,661

**Tabelle 42: Überlebenszeit bei unterschiedlichen CRP Werten**

PatientInnen, deren CRP Werte sich im Normbereich befanden, überlebten im Durchschnitt 8,4 Jahre. Jene, deren CRP erhöht war 6,4 Jahre.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,417	,065

**Tabelle 43: Log-Rank Test: Überleben und CRP**

Obwohl sich ein deutlicher Trend zeigte, konnte kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,065$ ) zwischen einem erhöhten CRP und dem 5-Jahres-Überleben gezeigt werden.

### Survival Functions

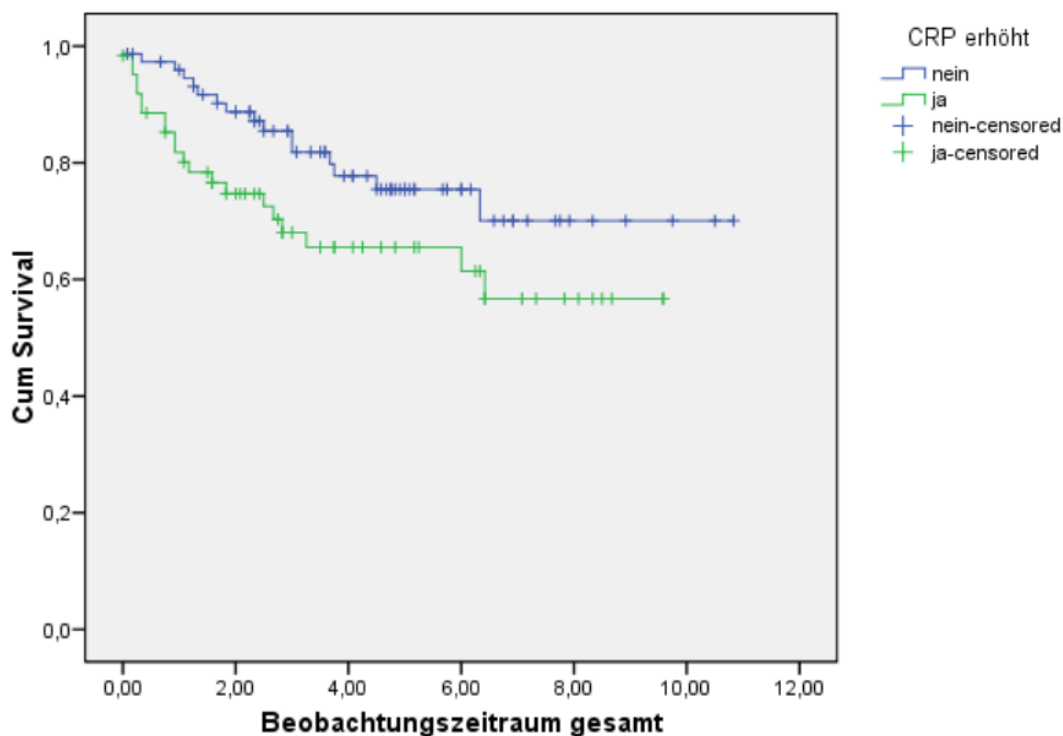


Abbildung 11: : Mortalität bei unterschiedlichem CRP

### 3.3.11 Überleben und Neutrophilen-/Lymphozyten-Rate

Um eine Aussage bezüglich der Neutrophilen/Lymphozyten Ratio zu treffen, war es bei einer großen Variationsbreite der Werte sinnvoll, für die Berechnung eine Einteilung in Quartilen vorzunehmen.

Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio		
N	gültig	149
	fehlend	48
Perzentilen	25	2,05
	50	3,06
	75	4,23

Tabelle 44: Übersicht Quartilen Neutrophilen/Lymphozyten Ratio

NLR Quartilen	total N	Anzahl Ereignisse
	N	Prozent
1. Quartile	26	2
2. Quartile	33	6
3. Quartile	29	10
4. Quartile	29	11
total	117	29

Tabelle 45: Mortalität bei unterschiedlicher Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio

In der ersten Quartile starben von 26 PatientInnen zwei (7,7%). Von 33 PatientInnen, welche mit ihren Werten in die zweite und größte Quartile fielen,

starben sechs (18,2%). In der vierten Quartile wurden 29 PatientInnen erfasst, davon starben zehn (34,5%). Ebenfalls 29 PatientInnen fielen in die Subgruppe der vierten Quartile, in dieser Gruppe starben 11 (37,9%).

NLR Quartilen	Abschätzung
1. Quartile	8,9
2. Quartile	9,5
3. Quartile	5,8
4. Quartile	8,2
total	9,8

**Tabelle 46: Überlebenszeit bei unterschiedlicher Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio**

PatientInnen, die der ersten Quartile zugeordnet wurden, überlebten durchschnittlich 8,9 Jahre. In der zweiten Quartile betrug das durchschnittliche Überleben 9,5 Jahre, in der dritten Quartile hingegen nur 5,8 Jahre. PatientInnen in der vierten Quartile überlebten im Durchschnitt 8,2 Jahre.

	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,114	,018

**Tabelle 47: Log-Rank Test: Neutrophilen/Lymphozyten Ratio und Überleben**

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,018$ ) zwischen der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio und dem Fünf-Jahres überleben. PatientInnen mit niedrigeren Werten überleben signifikant länger als jene mit hohen NLR Werten.

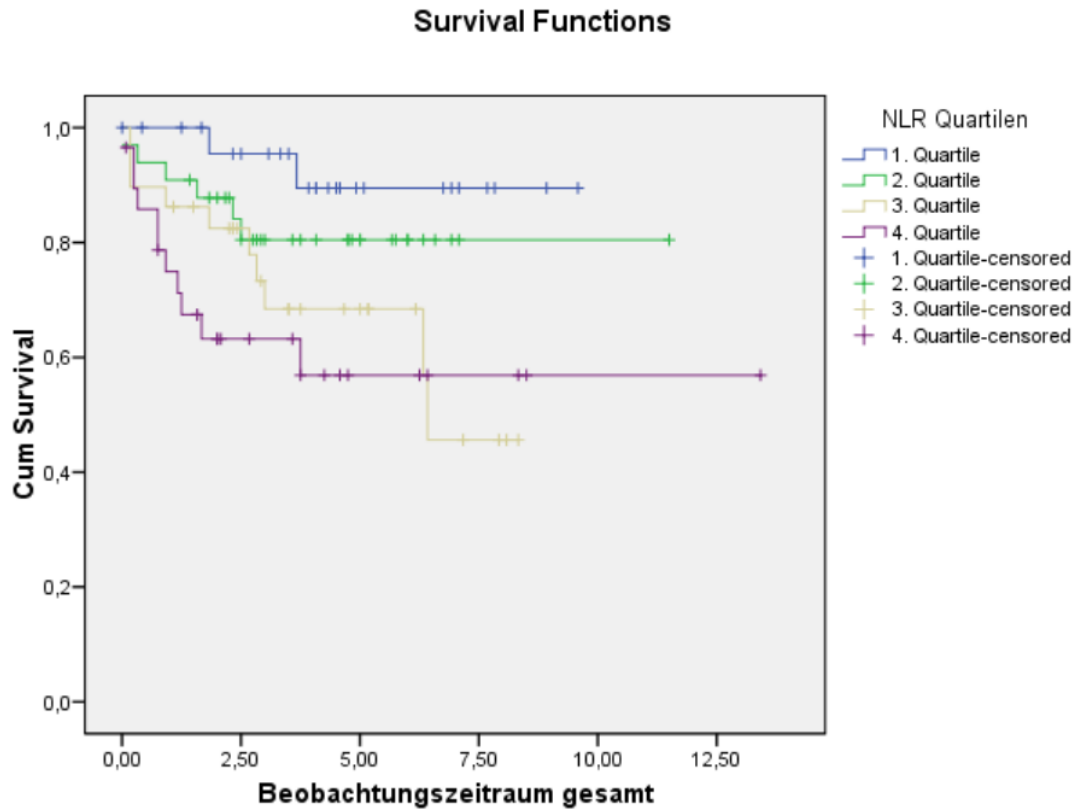


Abbildung 12: Mortalität bei unterschiedlicher Neutrophilen/Lymphozyten Ratio

### 3.3.12 Überleben und Hämoglobinwerte

Anämie	total N	Anzahl Ereignisse Prozent
nein	73	14
ja	57	17
total	130	31

Tabelle 48: Mortalität bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten

Von 73 PatientInnen, die keine Anämie in ihrem prä-therapeutischen Labor aufwiesen, starben im Verlauf 14 (19,2%). In der Subgruppe der anämischen PatientInnen verstarben von 57 Patienten 17 (29,8%).

Anämie	Mittelwert			
	Abschätzung	Std. Error	95% Konfidenz Intervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0	10,205	,597	9,035	11,376
1	8,917	,928	7,099	10,735
total	10,005	,541	8,944	11,066

Tabelle 49: Überlebenszeit bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten

Das durchschnittliche Überleben für nicht anämische PatientInnen betrug 10,2 Jahre. PatientInnen, deren Hämoglobinwerte die Normgrenze unterschritten, lebten im Durchschnitt nur 8,9 Jahre. Als Cut-Off-Wert bezüglich der Hämoglobinkonzentration wurde ein Hämoglobingehalt des Blutes von <12,0 g/dl festgelegt.

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,824	1	,051

Tabelle 50: Hämoglobinwerte und Überleben

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,05$ ) zwischen dem Fünf-Jahres Überleben und dem Hämoglobinwert der PatientInnen gezeigt werden. PatientInnen, welche keine Anämie aufwiesen, lebten signifikant länger, als jene, bei denen ein anämisches Blutbild diagnostiziert wurde.

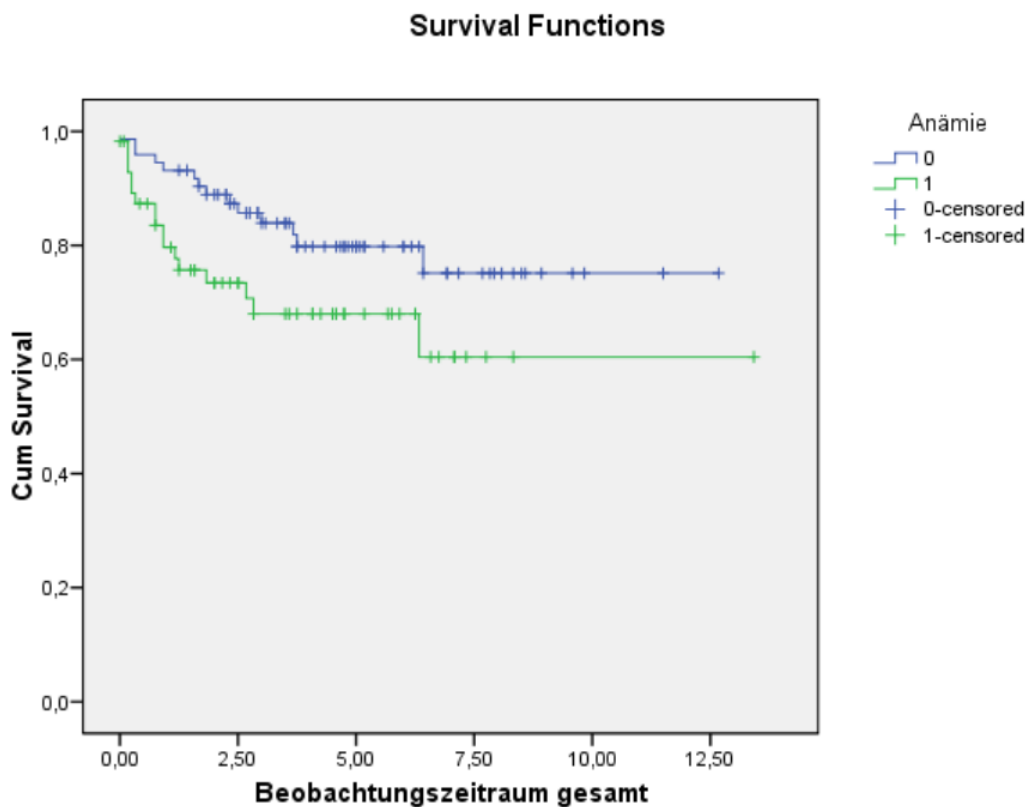


Abbildung 13: Mortalität bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten:

Hämoglobin	Zeit(Jahre)	Prozent
anämische Patienten	1	79,3%
	5	64,0%
	10	60,4%
nicht anämische Patienten	1	92,1%
	5	77,2%
	10	75,1%

**Tabelle 51: Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Hämoglobinwerten**

### 3.4 Regressionsanalyse

Mit Hilfe der Cox-Regression werden Daten modelliert, welche in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses angeben. Außerdem werden zusätzliche Einflussvariablen (Kovariablen) in die Berechnung miteinbezogen. Durch diese Berechnungen werden unabhängige Determinanten der Mortalität identifiziert.

#### 3.4.1 Multiple Regressionsanalyse

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>NLR</b>	,185	,087	4,475	1	<b>,034</b>	<b>1,203</b>
CRP	,012	,009	1,916	1	,166	1,012
<b>T</b>	,713	,277	6,598	1	<b>,010</b>	2,040
N	-,223	,298	,562	1	,453	,800
<b>M</b>	3,073	,740	17,225	1	<b>,000</b>	21,598

Tabelle 79: Prognoseparameter

Dadurch konnten folgende Variablen als unabhängige prognostische Parameter identifiziert werden:

- Neutrophilen/Lymphozyten Ratio ( $p= 0,034$ )
- T-Status ( $p= 0,010$ )
- M- Status ( $p= 0,00$ )

## Diskussion

Bösartige Tumoren des Kehlkopfes sind mit ca. 40% die häufigsten Kopf-Hals-Malignome, dies entspricht 1-2% aller bösartigen Tumoren weltweit (3). Betrachtet man die Geschlechtsverteilung, so lässt sich ein deutlicher Trend zum männlichen Geschlecht verzeichnen. Derzeit liegt das Geschlechtsverhältnis der erkrankten Patienten und Patientinnen bei rund 8:1 (m:w). Der geschlechtsspezifische Trend lässt sich auch in dieser Arbeit deutlich nachweisen. Von 197 PatientInnen gab es nur 20 weibliche Patientinnen, die den Einschlusskriterien entsprachen (10,2%). Auch in dieser Studie konnte das hohe Erkrankungsalter, welches weltweit bei rund 64 Jahren liegt (4) und im Zuge dieser Datenerhebung mit 62,7 Jahren errechnet wurde, nachgewiesen werden (4). Der jüngste Patient in dieser Studie war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 30,4 Jahre alt, das Alter des ältesten Patienten des Gesamtkollektivs betrug 88,3 Jahre. Von den 197 PatientInnen verstarben über den gesamten Beobachtungszeitraum 29 PatientInnen (25%), davon lediglich eine weibliche Patientin. Die mittlere Überlebenszeit für Larynxkarzinompatienten beträgt in dieser Arbeit statistisch errechnete 9,9 Jahre. Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem 5-Jahres-Überleben und dem Geschlecht konnte nicht gezeigt werden. Möglicherweise ist das mit der deutlich unterschiedlichen Verteilung der Geschlechter zu erklären. Die errechnete 5 – Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen beträgt ca. 93,3%, bei Männern ca. 70,3%.

Trotz Verbesserung von Therapiekonzepten und chirurgischen Resektions- und Rekonstruktionsmöglichkeiten hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit Larynxkarzinom in den letzten Jahren nicht erheblich verbessert. Sie liegt derzeit, je nach Datenbank und Land zwischen 62%-69%. Die Österreichische Datenbank der Statistik Austria verzeichnete zuletzt (2009) eine 5-Jahresüberlebensrate von 57,1%. Zusätzlich zu den konstant unbefriedigenden Zahlen der 5-Jahres-Überlebensraten für LarynxkarzinompatientInnen, verzeichneten amerikanische Datenbanken, wie die SEER Database und die National Cancer Data Base (NCDB), in den Jahren zwischen 1985 bis 2001 sogar sinkende 5-Jahres-Überlebensraten. Verschuldet ist dieser Trend höchstwahrscheinlich der Veränderung des Therapieregimes in diesen Jahren

(Rückgang der radikalchirurgischen Therapiestrategien zugunsten von Radio und Chemotherapie). Von den 197 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde behandelten PatientInnen wurde der Primärtumor in 140 Fällen (71,7%) operativ behandelt. Das Verfahren der Wahl stellte die, bei 94 PatientInnen (47,7%) durchgeführte Laserchordektomie dar. Nur 34 PatientInnen (17,2%) erhielten, aufgrund eines inoperablen, weit fortgeschrittenen Tumorstadiums oder aufgrund des Patientenwunsches, eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie ohne chirurgische Resektion.

Da das Larynxkarzinom erstens ein sehr häufiges Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches darstellt und man zweitens eine Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate anzustreben versucht, ist es wichtig, klinisch relevante Einflussfaktoren für das Überleben und weiters auch prognosebestimmende Faktoren zu evaluieren. Jene Faktoren sollten möglichst leicht, durch beispielsweise Blutbildveränderungen, erkannt und überwacht werden können. Das Ziel wäre, damit das Outcome für die PatientInnen zu verbessern und in weiterer Folge mögliche individuelle Therapiestrategien anbieten zu können.

Als weit verbreitete und anerkannte Hauptrisikofaktoren für Malignome des Larynx gelten Nikotin- sowie auch Alkoholabusus. Oftmals gelten beide Risikofaktoren für ein und denselben PatientInnen. Diese Arbeit verzeichnete im Gesamtkollektiv 131 RaucherInnen, das entspricht 66,5%. Ein diagnostisch als ICD 10 vermerkter Alkoholabusus war bei 31 (15,7%) der 197 PatientInnen zu eruieren. Bezüglich Alkohol- oder Raucher-Anamnese, sowie dem Geschlecht, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Mittlerweile sind eine Reihe weiterer, teilweise auch auf enzymatischer oder viraler Ebene, ausschlaggebende Risikofaktoren (bestimmte CYP Enzyme, HPV, H. pylori Infektionen) bekannt. Auch Entzündung spielt bei der Entstehung des Larynxkarzinoms eine wesentliche Rolle. Bestimmte, entzündungs-spezifische Parameter wurden aber bislang für das Larynxkarzinom noch nicht als prognostisch relevant evaluiert.

Ziel dieser Arbeit war es daher, einen möglichen Zusammenhang zwischen laborchemischen Entzündungsparametern (CRP und NLR) und anderen gängigen Laborparametern wie Hämoglobin- und Glucose-Konzentrationen mit

dem 5-Jahres-Überleben aufzuzeigen. Auch andere Blutbild-Werte wie Lymphozyten, Monozyten, neutrophile Lymphozyten und Thrombozyten stellten sich in den letzten Jahren, beispielsweise für das hepatozelluläre Karzinom, als prognoserelevante Parameter heraus (53).

Weitere zielführende Ergebnisse lieferte eine Metaanalyse von 100 Studien und insgesamt 40,559 PatientInnen, deren primäres Ziel es war, die prognostische Rolle der NLR, für solide Tumore verschiedenster Genese zu evaluieren (43). Die Analyse konnte nachweisen, dass eine hohe NLR in vielen soliden Tumoren mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war. Am deutlichsten zu sehen war dies bei bereits metastasierten Tumoren. (43). Daraus ließ sich der Schluss ziehen, dass die NLR einen alleinigen prognostisch wertvollen Parameter in der Tumordiagnostik darstellt. Durch die Beurteilung der NLR sollen somit in Zukunft wichtige Entscheidungen für Therapie und Tumornachsorge getroffen werden können (40), die bereits prätherapeutisch eine Abschätzung von Prognose und Therapieansprechen ermöglichen sollen.

Nicht nur die NLR, sondern auch eine erniedrigte Lymphozytenzahl ( $<1 \times 10^9$  L) wurde in einer Arbeit, zusammen mit dem Auftreten von primären Lungentumoren, Lebermetastasen, einem hohen Komorbiditätslevel, einer Gewichtsabnahme  $>8,1$  kg in den letzten 6 Monaten und einem Serum Albumin  $<35$ g/l, als alleiniger prognostischer Parameter für eine verminderte Überlebenschance ( $p \leq 0.05$ ) erfasst (40). Die Berücksichtigung von Albuminwerten und der Konzentration des C-reaktiven Proteins wurde bereits 2012 im GPS beschrieben. Ziel dieses Scores ist es, eine prognostische Aussage allein durch Berücksichtigung der entzündungsspezifischen Parameter Albumin und CRP zu treffen (siehe Tabelle 8) (41).

Speziell für das oropharyngeale Plattenepithelkarzinom, welches dem Plattenepithelkarzinom des Larynx ätiologisch, und auch bezogen auf die Lokalisation und die Überlebenszeit verkürzenden Prognosefaktoren (Alter, primäre Tumorgöße, Metastasen bei Erstdiagnose, Resektionsrand (55,56,58)) am ehesten entspricht, wurde gezeigt, dass die NLR im Vergleich mit der präoperativen Thrombozyten-Lymphozyten Ratio weniger prognostische Relevanz mit sich bringt (55,57,58).

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten dennoch einen statistisch signifikanten ( $p=0,018$ ) Zusammenhang zwischen einer erhöhten NLR und einer verkürzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aufzeigen. Als weiteren laborchemischen Prognose-Parameter stellte sich der Hämoglobingehalt der Patienten dar. Nicht anämische PatientInnen (Hämoglobinkonzentration  $>12,0\text{g/dl}$ ) lebten signifikant länger ( $p = 0,05$ ). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für nicht anämische Patienten rund 77,2%, bei PatientInnen, die an einer Anämie litten ( $\text{Hb} <12,0 \text{ g/dl}$ ) hingegen nur ca. 64,0%. Die anderen, im Rahmen der Studie ausgewertete Laborparameter, war die Konzentration des C-reaktiven Proteins und der Glucose im präoperativen Blutbild der PatientInnen. Für beide Parameter ließ sich aber kein signifikanter Zusammenhang mit einem verminderten Überleben nachweisen. Die Zahlen lassen dennoch vermuten, dass ein größeres Patientenkollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhtem CRP und einem daraus resultierenden verringerten 5-JÜL aufgezeigt hätte, da die statistischen Berechnungen einen deutlichen Trend in diese Richtung aufzeigten. Mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0,065$  liegt jener Wert nämlich nur knapp über dem gewählten Signifikanzniveau von  $p= 0,05$

Bereits bekannte Einflussfaktoren konnten auch in dieser Arbeit als solche bestätigt werden. So ließen sich hochsignifikante Zusammenhänge für folgende erhobene Parameter nachweisen:

- Das UICC Stadium der PatientInnen ( $p=0,000$ ). Für ein Karzinom im UICC Stadium I, betrug die 5-JÜL-Wahrscheinlichkeit rund 92,3%, im Stadium IV nur noch 71,5%.
- Für den T Status ( $p=0,000$ ) konnte dieser Zusammenhang ebenso wie für den M-Status ( $p=0,000$ ) sowie den N Status ( $p=0,007$ ) der PatientInnen aufgezeigt werden.
- Differenzierungsgrad (Grading:  $p=0,006$ ).
- Die Lokalisation des Karzinoms: PatientInnen deren Karzinom in der Glottisebene lokalisiert war, verzeichnete eine 5JÜL-Wahrscheinlichkeit von rund 78,4% hingegen ergab die ÜL-Wahrscheinlichkeit bei PatientInnen mit supraglottisch lokalisierten Karzinomen nur rund 58,4%. ( $p=0,013$ ).

Alle oben genannten Faktoren wurden in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier als signifikant identifiziert. In der multivariaten Datenanalyse allerdings

konnten nur mehr die NLR, der T-Status und der M-Status als signifikante prognostische Faktoren identifiziert werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das primäre Ziel der Studie, die NLR und andere Laborparameter wie der Hämoglobingehalt, und die Konzentration des CRP im Blut, als prognostisch signifikante Parameter zu identifizieren, in zwei von drei Parametern erfolgreich nachgewiesen. Die Erkenntnis, dass sowohl die prätherapeutische NLR, als auch Hämoglobinwerte der PatientInnen einen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben haben, lässt den Schluss zu, dass jenen Parametern in der klinischen Routinediagnostik bei Larynxkarzinompatienten ein größerer Stellenwert zukommen sollte. Die NLR stellte in dieser Studie einen alleinigen prognostischen Parameter für die 5-Jahres-Überlebenschance dar. Da die Patientenzahl mit 197 eingeschlossenen Fällen jedoch sehr gering ist, wären größere Patientenzahlen notwendig, um den gezeigten Zusammenhang abzusichern und somit das beste therapeutische Outcome für LarynxkarzinompatientInnen sicher zu stellen. Nun stellt sich auch die Frage, welche therapeutischen Schritte eingeleitet werden können und sollen, um das Überleben von PatientInnen, die prognostisch schlechte prätherapeutische Laborwerte aufweisen, zu verbessern. Weiters auch, ob der Ausgleich der prognosebestimmenden Parameter einen Überlebensvorteil für die Patienten bringt. Diese Fragen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht beantwortet werden, könnten aber in weiteren Studien zu diesem Thema relevante Fragestellungen (Beispielsweise, bringt die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten, in der Praxis einen relevanten Überlebensvorteil für anämische PatientInnen?). darstellen.

## Literaturverzeichnis

- (1) Weiglein A. 6. Kopf, Cranium und Hals, Collum; 6.14.4 Kehlkopf, Larynx. In: Anderhuber, F. (Ed.), Pera, F. (Ed.), et al., editor. Waldeyer - Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas in einem Band. . 5th ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012 Retrieved 2015. p. 844-855.
- (2) Haferl A editor. Lehrbuch der topografischen Anatomie p.241. 2nd ed. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verlag; 1957.
- (3) Largiadèr F, Sturm A, Wicki O. 16. Kehlkopf; 16.20 Kehlkopfkarcinom. In: Arnold W, Ganzer U, editors. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 5th ed. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2011. p. 390-396.
- (4) M. Pantel O G. Larynxkarzinom HNO 2012 01.01.2012;60(1):32-40.
- (5) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. - European Journal of Cancer (- 6):- 1374.
- (6) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer 2015;136(5):E359-E386.
- (7) Statistik Austria. Krebs im Überblick. 2016; Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs\\_im\\_ueberblick/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html).
- (8) Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. Laryngoscope 2006;116(S111):1-13.
- (9) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2014;64(1):9-29.
- (10) Statistik Austria. relatives 5-Jahres Überleben in Österreich zwischen 1984 und 2008 nach Lokalisation und Geschlecht. 2016; Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/ueberleben\\_mit\\_krebs/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/ueberleben_mit_krebs/index.html).
- (11) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2014;64(1):9-29.
- (12) Greves G, Iro H, Probst R, Brauer T, Eyshold U, Rosanowski F, et al. Larynx und Trachea. In: Gerhard Grevers, Heinrich Iro, Rudolf Probst, editor. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 3rd ed. Deutschland: Thieme Verlag KG; 2008. p. 336-342.
- (13) Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer 1992;69(9):2244-2251.

(14) Bagnardi V FAU - Bagnardi, V, Blangiardo M FAU - Blangiardo, M, FAU VC, Corrao G FAU - Corrao, G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. (0007-0920; 1532-1827).

(15) M H, Brennan P FAU - Benhamou, Simone, Benhamou S FAU - Castellsague, Xavier, Castellsague X FAU - Chen, Chu, Chen C FAU - Curado, Maria Paula, FAU CM, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. (1460-2105; 0027-8874).

(16) Zhou J, Zhang D, Yang Y, Zhou L, Tao L. Association between helicobacter pylori infection and carcinoma of the larynx or pharynx. *Head Neck* 2016;38(S1):E2291-E2296.

(17) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DI, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

(18) Peterson E. Gynäkologische Infektionen. Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und AtlasG. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 97.

(19) Applebaum K, Sloane Furniss C, Zeka A, Posner M, Smith J, Bryan J, et al. Association of Alcohol and Tobacco with HPV16-Associated Head and Neck Cancer *J Natl Cancer Inst* 2007 99: 1801-1810. *J Natl Cancer Inst* 2007:1801-1810.

(20) Gajecka M, Rydzanicz M, Jaskula-Sztul R, Kujawski M, Szyfter W, Szyfter K. CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT2, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms or their combinations are associated with the increased risk of the laryngeal squamous cell carcinoma. *Mutat Res -Fundam Mol Mech Mutag* 2005;574(1):112-123.

(21) Shin JY, Truong MT. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: A population-based analysis of 24,069 patients. *Laryngoscope* 2015;125(7):1667-1674.

(22) De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Brennan P, Correa P, Oreggia F, et al. Supraglottic and glottic carcinomas: Epidemiologically distinct entities? *International Journal of Cancer* 2004;112(6):1065-1071.

(23) Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Kapitel 6, Tumorerkrankungen. *Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier GmbH Verlag; 2012. p. 169.

(24) Glunz M, Reuß C, Schmitz E, Stappert H. Laryngektomie. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2011.

(25) Kösling S, Bootz F. *Bildgebung HNO Heilkunde*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.

(26) Friedrich G, Bigenzahn W, Zorowka P. Grundlagen: Physiologie von Stimme und Sprechen. Phoniatrie und Pädaudiologie. 4th ed. Bern: Hans Huber; 2008. p. 25-40.

(27) Webber C FAU - Gospodarowicz, Mary, Gospodarowicz M FAU - Sobin, Leslie H, FAU SL, Wittekind C FAU - Greene, Frederick L, FAU GF, FAU MM, et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. (1097-0215; 0020-7136).

(28) Akhter M FAU - Akhter, M, Hossain S FAU - Hossain, S, FAU RQ, FAU MM. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. (0973-029; 1998-393).

(29) Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea. Pathology & Genetics; Head and Neck Tumours Lyon: IARC Press; 2005. p. 111-120.

(30) Strutz J, Mann W. Erkrankungen des Larynx und der Trachea . Praxis der HNO Heilkunde, Kopf und Halschirurgie Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. p. 517.

(31) Wittekind C, Compton C, Brierley L, Sobin LH. TNM Supplement; Erläuterung zur einheitlichen Anwendung. 4th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2013. p.28.

(32) GH I, Poenaru M FAU - Doros, C, Doros C FAU - Boruga, O, O B. Histopathological prognostic and risk factors in patients with laryngeal neoplasms. (1220-0522; 1220-0522).

(33) Vidhyadharan S FAU - Vidhyadharan, Sivakumar, Augustine I FAU - Augustine, Indhu, FAU KA, Iyer S FAU - Iyer, Subramania, Thankappan K FAU - Thankappan, Krishnakumar. Site-wise Differences in Adequacy of the Surgical resection Margins in Head and Neck Cancers. (0975-7651; 0976-6952).

(34) Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser surgery for early glottic cancer: Impact of margin status on local control and organ preservation. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 2009 April 1;135(4):385-390.

(35) Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. 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 2005;27(11):952-958.

(36) JG Batsakis. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. (1072-4109; 1072-4109).

(37) Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell 2010 03/19;140(6):883-899

(38) BB A, FAU VR, B S. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. (1078-0432; 1078-0432).

- (39) CS Roxburgh, DC McMillan. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. (1744-8301; 1479-6694).
- (40) A Vigano, Bruera E FAU - Jhangri, G S, FAU JG, FAU NS, FAU FA, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. (0003-9926; 0003-9926).
- (41) McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016/07;39(5):534-540.
- (42) D.Hanahan; R.A.Weinberg. Hallmarks of cancer: the next generation. (1097-4172; 0092-8674).
- (43) J.Arnaud; M.G.Templeton; E.Vera-Badillo; P.Ancja; A.Ocana, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. (1460-2105; 0027-8874).
- (44) FAU XW, Chen D FAU - Li, Shao-Qiang, SQ L, FAU FS, FAU PB, LJ L. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. (1471-2407; 1471-2407).
- (45) Feng J, Huang Y, Chen Q. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2014 03/03;12:58-58.
- (46) L S, Pathak S FAU - Nunes, Quentin M, FAU NQ, Pandanaboyana S FAU - Macutkiewicz, Christian, Macutkiewicz C FAU - Smart, Neil, Smart N FAU - Smith, Andrew M, et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. (1477-2574; 1365-182) **46 = 52**
- (47) JJ Yang, ZG Hu, WX Shi, T Deng, SQ He, SG Yuan. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. (2219-2840; 1007-9327).
- (48) RA S, Bosonnet L FAU - Raraty, Michael, Raraty M FAU - Sutton, Robert, Sutton R FAU - Neoptolemos, John P, FAU NJ, Campbell F FAU - Ghaneh, Paula, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. (1879-1883; 0002-9610).
- (49) Maithel SK, Kneuert PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RC, et al. Importance of Low Preoperative Platelet Count in Selecting Patients for Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Am Coll Surg* 2011 04;212(4):638-650.
- (50) HC K, FAU KS, FAU OS, Lee S FAU - Lee, Ji Hyun, FAU LJ, FAU CH, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-

lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. (1366-5804; 1354-750).

(51) H Sato et.al. 2012; Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. (1432-2323; 0364-2313).

(52) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD 10 WHO Verdsion 2016; Bösartige Neubildung des Larynx. Available at: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2016/block-c30-c39.htm>.

(53) A S, Iwashita Y FAU - Shibata, Kohei, Shibata K FAU - Matsumoto, Toshifuni, Matsumoto T FAU - Ohta, Masayuki, Ohta M FAU - Kitano, Seigo, S K. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with hepatocellular carcinoma. (0039-6060; 0039-6060).

(54) G Peretti, C Piazza, A Bolzoni. Endoscopic treatment for early glottic cancer: indications and oncologic outcome. (0030-6665; 0030-6665).

(55) JA Woolgar. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. (1368-8375; 1368-8375).

(56) J Bernier, J Cooper, T Pajak, van Glabbeke M - Bourhis, J, Bourhis J - Forastiere, Arlene, Forastiere A - Ozsahin, Esat Mahmut, et al. 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). (1043-3074; 1043-3074).

(57) CS Roxburgh, DC McMillan (2010). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. (1744-8301; 1479-6694).

(58) Chen S, Guo J, Feng C, Ke Z, Chen L, Pan Y. The preoperative platelet“lymphocyte ratio versus neutrophil“lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma? Therapeutic Advances in Medical Oncology 2016 03/27;8(3):160-167.

(59) WM Mendehall, JW Werning, RW Hinerman, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. (0008-543; 0008-543).

(60) KM Goor, J Peeters, HF Mahieu, et al. Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. (1043-3074; 1043-3074).

(61) National Cancer Institute (US). PDQ Adult Treatment Editorial Board. Laryngeal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Mai 2016; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65746/>.

(62) T K, J K, R K, TK H, CJ B, BB L, et al. Curative treatment of head and neck squamous cell carcinoma : Organ preservation strategies in clinical routine in German-speaking countries. (1433-0458; 0017-6192).

(63) Nwizu T, Adelstein D. Pharmacotherapy of head and neck cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015 11/02;16(16):2409-2422.

(64) AA Forstatiere, B Metch, DE Schuller, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. (0732-183; 0732-183).

(65) G Peretti, P Nicolai, LO Redaelli De Zinis, et al. Endoscopic CO2 laser excision for tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. (0194-5998; 0194-5998).

(66) A Gallo, M de Vincentiis, V Manciocco, , M Simonelli, ML Fiorella. CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. (0023-852; 0023-852).

(67) C B, Presutti L FAU - Laudadio, P, P L. Oncological outcome after CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma. (0392-100; 0392-100).

(68) Lenarz T, Boenninghaus HG. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.