

**Aus dem Med. Zentrum für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med Jochen A. Werner**

**Retrospektive Analyse zur Diagnostik und Therapie
von 100 Patienten mit Larynxkarzinomen
am Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenia**

Inaugural-Dissertation

Zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich der Medizin der
Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Tobias Scholz

aus Eutin

Marburg an der Lahn 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am
28.07.2005, gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Professor Dr. B. Maisch

Referent: Professor Dr. J. A. Werner

Correferent: Professor Dr. Dr. Austermann

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	FRAGESTELLUNG	3
3	PATIENTEN UND METHODEN	4
4	ERGEBNISSE	6
4.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten	6
4.2	Gewicht	6
4.3	Symptome	6
4.4	Diagnose	7
4.5	TNM – Klassifikation	9
4.5.1	Prätherapeutische TNM – Klassifikation	9
4.5.2	Posttherapeutische TNM – Klassifikation	12
4.6	Zweitkarzinome	12
4.7	Therapie	13
4.7.1	Strahlentherapie	13
4.7.1.1	Wartezeit bis Beginn der Strahlentherapie	13
4.7.1.2	Art und Dosis der Bestrahlung	13
4.7.1.3	Dauer der Bestrahlung	14
4.7.1.4	Bestrahlung des cervicalen Lymphabflusssystem	15
4.7.1.5	Nachbestrahlung bei Patienten mit primär operativer Therapie	15
4.7.2	Operative Therapie	16
4.7.2.1	Tracheotomie	16
4.7.2.2	Primär operative Therapie	17
4.7.2.3	Operative Therapie nach vorausgegangener Strahlentherapie	17
4.7.2.4	Komplikationen nach Operation	18
4.8	Behandlungserfolg und Überlebenszeit	18
4.9	Rezidivrate	19
4.10	Nachsorgeuntersuchungen	19
4.10.1	Ersteinbestellung nach Therapieende	19
4.10.2	Gesamtzeitraum der Nachsorgeuntersuchungen	19
4.10.3	Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen	20
5	DISKUSSION	22
5.1	Symptomatik und Verzögerungen bis zur Diagnosestellung	23
5.2	Diagnostik des Larynxkarzinoms	24

5.3	Therapie des Larynxkarzinoms	34
6	ZUSAMMENFASSUNG	44
7	LITERATURVERZEICHNIS	47
8	ANHANG	52
	LEBENS LAUF	63
	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	64
	DANKSAGUNG	65
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	66

1. Einleitung

Erstbeschreibungen zum Larynxkarzinom reichen viele hundert Jahre zurück, obgleich man keine Möglichkeit kannte, den Kehlkopf aussagekräftig zu untersuchen und eine Diagnose zu stellen [1]. So beschränkte sich die Therapie des Kehlkopfkrebsees zunächst auf die symptomatische Tracheotomie, die vermutlich um 500 v. Chr. von Asklepiades beschrieben wurde.

Erst die Erfindung des Kehlkopfspiegels und dessen Vorstellung 1855 durch den spanischen Gesangslehrer Garcia ermöglichte die Untersuchung des Kehlkopfes [2]. In Kombination mit dem 1857 von Czermak in Budapest entwickelten Hohlspiegel wurde die Kehlkopfspiegelung zur routinemäßigen Untersuchung.

Nach Einführung der Laryngoskopie folgten die ersten Eingriffe auf transoralem Wege, doch waren die Behandlungsergebnisse gerade bei ausgedehnteren Befunden nicht zufrieden stellend. Am 31.12.1873 führte Billroth die erste Laryngektomie durch [3]. Nachdem anfänglich relativ viele Patienten postoperativ verstarben, konnte durch Verbesserung der Operationstechniken, durch Fortschritte in der Anästhesie, durch Einführung der Antibiotika eine stetige Steigerung der Überlebensquote von an Kehlkopfkrebs erkrankten Patienten erreicht werden.

Die Diagnosefindung bei einem Tumor des Kehlkopfes beruht auch heutzutage auf meist transoralen Untersuchungstechniken, wobei die indirekte Laryngoskopie in den letzten beiden Jahrzehnten durch die direkte und flexible Endoskopie ergänzt wurde. Nach erfolgter Untersuchung am wachen Patienten schließt sich bei begründetem Verdacht die Mikrolaryngoskopie an, im Rahmen derer die Ausdehnung des Tumors festgestellt und eine Probeexzision zur histologischen Begutachtung vorgenommen wird. Zur Abklärung eventuell vorhandener zervikaler Lymphknotenmetastasen schließt sich bei fortgeschrittenem Primärtumor meist eine Sonographie und/oder eine Computertomographie des Halses an. Ist eine ausgedehnte lymphogene Metastasierung eingetreten, kann eine zusätzlich durchgeführte Thorax-CT erforderlich sein, um eine pulmonale Metastasierung abzuklären. Hinzu kommt die Frage nach dem Vorliegen synchroner Zweitkarzinome, die für Krebserkrankungen der oberen Luft- und Speisewege in bis zu 15 % der Fälle beschrieben sind [4]. Dies ist der Grund dafür, dass an zahlreichen Zentren im Rahmen der Primärtumordiagnostik eine sogenannte Panendoskopie zur Untersuchung von Mundhöhle, Nase, Kehlkopf, Tracheobronchialsystem

und Ösophagus vorgenommen wird. Dies zeigt, dass die genaue Diagnosefindung ein gut ausgebildetes ärztliches Personal bei entsprechender technischer Ausrüstung erfordert.

Zur Therapie stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung eingesetzt werden [5]. Hier ist zum einen die operative Entfernung des Karzinoms zu nennen, die mit einer prä- oder postoperativen Radiatio kombiniert werden kann. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer alleinigen Bestrahlungstherapie. Die Chemotherapie wird zwischenzeitlich vor allem als Radiochemotherapie vorgenommen.

Während Kehlkopfkarzinome in den westlichen Industrienationen oftmals in früheren Stadien diagnostiziert werden, dies gilt vor allem für Stimmlippenkarzinome, ist dies in weniger entwickelten Ländern, die zudem meist eine schlechte Logistik haben, anders. Zu vielen dieser Regionen finden wir wenige Beschreibungen in der Literatur. Dies gilt auch für Ostafrika, eine Region, mit der seitens der Marburger Universitäts-HNO-Klinik in den vergangenen Jahren eine Kooperation aufgebaut wurde.

Kenia, das der dritten Welt zugerechnet wird, hatte 1999 etwa 30 Millionen Einwohner. Bei einer Arbeitslosigkeit von etwa 35 % und einem durchschnittlichen Jahreseinkommen von ca. 360 US \$ sind die wirtschaftlichen Möglichkeiten des Landes und damit auch die staatliche Förderung von Ausbildung und das zur Verfügungstellen von medizinischer Ausrüstung im Vergleich zu einem Industrieland sehr gering [6]. Weiterhin verhindert die schlechte finanzielle Lage des Einzelnen zusätzlich die Möglichkeit sich in einem, meist weit entfernten medizinischen Zentrum vorzustellen [7]. Somit sind die finanziellen Voraussetzungen einer adäquaten Behandlung des Larynxkarzinoms in Kenia nur fraglich gegeben.

Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, Daten zur Diagnostik und Therapie des Larynxkarzinoms in Nairobi zu erheben. Dies bot sich auf Grundlage der vorgenannten Kooperation mit der größten Klinik Kenias, dem Kenyatta National Hospital (KNH) in der Hauptstadt Nairobi an. Das KNH verfügt über etwa 1850 Betten, von denen 40 Betten der HNO-Abteilung zugeordnet sind und stellt im HNO-Bereich das einzige öffentliche Krankenhaus mit Vollversorgung im genannten Fachgebiet in Kenia dar, so dass nahezu alle Patienten mit eindeutigem Verdacht, an einem Larynxtumor erkrankt zu sein, an das KNH überwiesen werden [8].

2. Fragestellung

Mit der vorliegenden Dissertation sollten die nachfolgend aufgeführten Fragestellungen zu malignen Tumorerkrankungen des Larynx am Kenyatta National Hospital (KNH) in Nairobi, Kenia, bearbeitet werden. Zur Beantwortung der Fragen wurden 100 Krankenakten herangezogen, die von der Registraturabteilung zugänglich gemacht wurden.

Die Fragestellungen wurden wie folgt formuliert:

1. Wie war die Alters- und Geschlechterverteilung dieser Patienten?
2. Wo war der Primärtumor im Larynx mit welcher Histologie und welchem Grading lokalisiert ?
3. In welchem Stadium befand sich die Tumorerkrankung des Patienten bei Erstvorstellung im KNH ?
4. Gibt es Hinweise, die das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im KNH erklären?
5. Welche Diagnostik wurde zur Verifizierung der Tumorerkrankung, eines möglichen Lymphknotenbefalls und einer eventuellen Fernmetastasierung durchgeführt?
6. Welche Therapien (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) wurden in welcher Häufigkeit, Reihenfolge und ggf. Art angewandt?
7. Wie waren die Überlebenszeiten der tumorbedingt Verstorbenen?
8. Wie oft und in welcher Form wurden Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden speziell konzipierte Fragebögen genutzt, in welche die entsprechenden Daten aus den Krankenakten und Registern übertragen wurden.

3. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse der Aktenlage zu 100 Patienten, die an einem Larynxkarzinom erkrankt waren und in der Zeit von 1996- 2001 im Kenyatta National Hospital (KNH) behandelt wurden. Die Datenerhebung zu der genannten Patientengruppe erfolgte von Juli bis September 2001 vor Ort am Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenia.

Die Patientenakten stellte das Central Records Department of Kenyatta National Hospital sowie die Joint Clinics of ENT and Radiotherapy Department of Kenyatta National Hospital zur Verfügung.

Die Patientendaten wurden anhand eines Fragebogens (Anlage 1), der als Grundlage für mehrere Arbeiten diente, erhoben. Dabei wurden die individuellen Parameter zur Person sowie zu Ausbreitung, Lage und Histologie des Tumors, der spezifischen Therapie und zum Erfolg der Therapie aufgezeichnet.

Die persönlichen Daten umfassten die Dokumentation des Geschlechtes, des Alters der Patienten bei Diagnosestellung und das Gewicht bei Erstvorstellung im KNH. Es wurde die Dauer der klinischen Symptome sowie die Behandlung vor der Vorstellung im KNH dokumentiert.

Die Erfassung des Primärtumors erfolgte durch Feststellung der Lokalisation der Erkrankung in Bezug auf die Seite, mittellinienüberschreitendes Wachstum und den Befall der einzelnen anatomischen Regionen des Larynx (Supraglottis, Subglottis und Glottis). Bei der Beurteilung der Stimmlippenregion wurde zusätzlich die Infiltration der vorderen Kommissur erfasst. Weiterhin wurde ein Übergreifen der Erkrankung auf Strukturen außerhalb des Kehlkopfes festgehalten.

Der Tumor wurde histologisch untersucht und das Grading (G1 – G3) festgestellt. Bei Entfernung ganzer Lymphknoten wurde ein extrakapsuläres Wachstum sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa dokumentiert, sofern sich dieser Hinweis im pathologischen Befund fand.

Es erfolgte die Einteilung der Erkrankung nach der TNM-Klassifikation sowie der Untersuchungsmethoden, die zu dieser Einteilung führten. Ebenfalls wurde eine posttherapeutische Einteilung nach der TNM-Klassifikation dokumentiert.

Des Weiteren wurde das Vorkommen von Zweit- und Drittkarzinomen aufgezeichnet.

Zur Therapie der Erkrankung wurden die Art der Therapie (Strahlentherapie, Chemotherapie, Operation) und gegebenenfalls die Kombination der einzelnen Therapieformen dokumentiert. Im Einzelnen erfolgte die genaue Beschreibung der Therapieformen. So wurde bei der Strahlentherapie die Form, Lokalisation, Dauer und Tages- bzw. Gesamtdosis der Bestrahlung sowie ggf. Unterbrechungen der Therapie berücksichtigt. Bezüglich der Chemotherapie interessierte die Medikation einschließlich der Dosierung und die Anzahl der Zyklen, die verabreicht wurden. Bei der Dokumentation der operativen Eingriffe wurden Art und Zeitpunkt des Eingriffes, Dauer der Operation, intra- und postoperative Komplikationen sowie eine perioperative Antibiotikagabe und die Gabe von Blutkonserven festgehalten. Insbesondere wurde die Durchführung einer Neck Dissection (ND), deren Radikalität und Seite aufgezeichnet.

Eine eventuell eingeleitete Zweittherapie wurde nach denselben Kriterien durch den Fragebogen erfasst.

Allgemein wurde festgehalten, ob die Patienten tracheotomiert wurden und wenn ja, ob prä- oder intraoperativ bzw. ob eine prätherapeutische Strahlentherapie appliziert wurde. Diesbezüglich wurde auch die benötigte Kanülengröße hinterfragt.

Der Behandlungserfolg wurde anhand des Auftretens postoperativer Komplikationen, des Status des Patienten während der Datenerhebung, des Vorkommens eines Tumorresiduums sowie anhand der Überlebenszeit nach Diagnosestellung und Todesursache bei verstorbenen Patienten und des Zeitpunktes eines Rückfalls nach Ersttherapie dokumentiert. Zur Nachuntersuchung wurde durch den Fragebogen die Dauer bis zur ersten Wiedereinbestellung, die Anzahl der Vorstellungen insgesamt sowie der überwachte Zeitraum erfasst.

4. Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Von den 100 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten waren 96 Männer und 4 Frauen. Der jüngste Patient war 30 Jahre, der älteste 84 Jahre alt. Die Altersverteilung zeigt, dass die meisten Patienten bei Diagnosestellung zwischen 50 und 70 Jahre alt gewesen waren (68,8 %). Der Mittelwert betrug 60,6 Jahre ($60,6 \pm 10,8$ Jahre).

4.2 Gewicht

In keinem Fall war das Gewicht des Patienten bei Aufnahme oder Entlassung festgestellt worden.

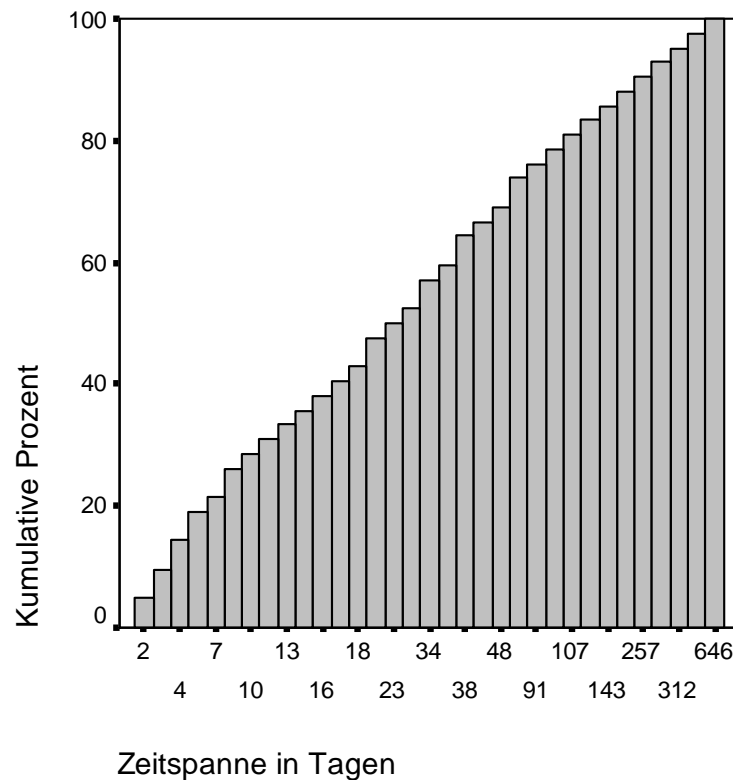
4.3 Symptome

Die Patienten klagten hauptsächlich über Heiserkeit (38%) und Dyspnoe (33%). In einer geringeren Anzahl der Fälle führten Schluckbeschwerden (9%), Stimmverlust (6%) oder eine neu bemerkte Halsschwellung (5%) zur Vorstellung bei einem Arzt. Bei 9 % der Patienten fehlte ein Eintrag über die Art der Beschwerden, weil die Patienten mit der Diagnose aus einem auswärtigen Krankenhaus zur Therapie übernommen wurden oder in zwei Fällen zwar die Symptomdauer, jedoch nicht die Art der Beschwerden beschrieben worden waren.

Die Zeit zwischen Auftreten erster Symptome und Erstvorstellung bei einem Arzt war individuell sehr unterschiedlich. So betrug die kürzeste Zeitspanne 4 Wochen, die längste 300 Wochen. Der Mittelwert betrug 50 ± 56 Wochen. Nach einem halben Jahr Beschwerdedauer hatten sich 47 % der Patienten vorgestellt, nach 1 Jahr waren es 80 % und nach zwei Jahren 90 %.

Es wurde weiterhin unterschieden, ob sich die Patienten zuerst außerhalb des Kenyatta National Hospitals (KNH) vorstellten (42%) oder sich direkt in der Ambulanz des KNH einfanden (58%). Bei den 42 % derjenigen Patienten, die sich zuerst außerhalb des KNH vorgestellt hatten, schwankten die Zeitintervalle von der Vorstellung bei einem Arzt bis zur Überweisung an das KNH von zwei Tagen bis zu 21 Monaten. Der Mittelwert betrug 80 Tage ± 20 Tage, der Median 24 Tage. Nach 161 Tagen hatten sich 88,1 % der Patienten im KNH eingefunden. Die übrigen 11,9 % waren sehr spät im KNH vorstellig geworden.

Abbildung 1: Zeitspanne zwischen Vorstellung außerhalb des KNH und Vorstellung im KNH



4.4 Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgte durch direkte Laryngoskopie mit Biopsieentnahme und anschließender histologischer Aufarbeitung der entnommenen Probe.

Die benötigte Zeit zur Diagnosestellung am KNH reichte von 0 Tagen bei zwei Patienten, in diesen Fällen sind die Patienten bereits mit der Diagnose an das KNH überwiesen worden, bis zu 376 Tagen. Nach 15 Tagen war bei 50 % der Patienten die Diagnose gestellt worden (Median = 15 Tage). Der Mittelwert betrug $42,54 \pm 77,3$ Tage

Die Wartezeit auf die histologischen Ergebnisse variierte zwischen 1 und 71 Tagen. Bei einem Mittelwert von $15,84 \pm 16,18$ Tagen war bei 50 % der Patienten nach 9 Tagen ein Histologieergebnis verfügbar. 33 % der Histologien waren bereits nach bis zu 5 Tagen ausgewertet. Diese kurzen Wartezeiten kamen zum Teil dadurch zustande, dass die Gewebeproben auf Kosten der Patienten nach der Entnahme im KNH zur Auswertung in Privathospitäler gesendet worden waren. Auf der anderen Seite dauerten die histologischen Untersuchungen im KNH selbst, wie oben erwähnt, bis zu 71 Tage.

Bei jedem der Patienten wurde die Diagnose histologisch gestellt. 95/100 waren an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt, in 2/100 Fällen zeigte die Histologie ein lymphoepitheliales Karzinom und bei 3/100 Patienten befand sich der Tumor im Stadium des Carcinoma in situ.

Bei der Mehrheit der Patienten von 54 % war der Primärtumor in der Glottis gewachsen, ausgehend von den Stimmlippen. Bei 34 % der Fälle war der Tumor zuerst in der supraglottischen Region aufgetreten, während 6 % primär subglottisch in Erscheinung traten. Keine nähere Ortsangabe fand sich bei 6 % der Patienten. Tabelle 2 zeigt die Abhängigkeit der Tumorstadien von der Primärlokalisierung der Neoplasie.

In manchen Fällen war das Karzinom so weit fortgeschritten, dass es auf die anderen Etagen übergreifen hatte. So waren in 25/100 Supraglottis und Glottis betroffen. Die Glottis und Subglottis waren in 9/100 befallen. Eine Ausdehnung auf alle drei Etagen des Kehlkopfes war in 12/100 Fällen dokumentiert.

Bezüglich der Ausdehnung erstreckte sich bei 51% der Patienten der Tumor auf beide Seiten und hatte damit die Mittellinie überschritten. In 16 % der Fälle lag das Karzinom auf der rechten Seite, in 18 % der Fälle auf der linken. Ein mittiges, an der vorderen Kommissur beginnendes Wachstum war in 5 % der Fälle beobachtet worden, während sich in 10% der Fälle keine näheren Angaben zur Seitenlokalisierung fanden.

Das Tumorgrading der Patienten zeigte, dass 36 % der Patienten bei Vorstellung ein G1-differenziertes Karzinom hatten, bei jeweils 25 % lag ein G2- bzw. G3-differenziertes Karzinom vor, 14 % wurden nicht klassifiziert.

Die Tumoren mit Primärlokalisierung in der Glottisebene waren zu 46,3 % gut differenziert, zu 25,9 % mittelmäßig differenziert und zu 18,5 % schlecht differenziert. In 9,3 % der Fälle war keine Einteilung erfolgt. Bei der Begutachtung der supraglottischen Karzinome zeigten sich 17,6 % als G1-, 23,5 % als G2- und 38,2 % als G3-differenziert. Keine Beurteilung des Differenzierungsgrades erfolgte in 20,6 % der Fälle. Die subglottischen Karzinome waren in 3/6 Fällen gut differenziert und jeweils in 1/6 Fällen mittelmäßig oder schlecht differenziert, bzw. nicht klassifiziert gewesen. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Grading der Tumoren bezüglich der Primärlokalisierung

	Glottis (n = 54)	Supraglottis (n = 33)	Subglottis (n = 6)	Ohne Lokalisation (n = 7)
G1	25	6	3	2
G2	14	8	1	2
G3	10	13	1	1
Ohne Klassifikation	5	6	1	2

4.5 TNM – Klassifikation

4.5.1 Prätherapeutische TNM - Klassifikation

Die Tumorausbreitung wurde durch direkte Laryngoskopie unter Intubationsnarkose festgestellt, eine Einteilung nach TNM-Klassifikation vor der Therapie erfolgte bei 94/100 Patienten. In 6 Fällen, in denen ein Tumor vorhanden war, wurde auf ein Staging verzichtet. Tabelle 2 zeigt die Einteilung der Tumoren nach der TNM-Klassifikation unter Berücksichtigung der Primärlokalisierung.

Als T1 wurden 3/94 der Tumoren klassifiziert, als T2 10/94 und als T3 53/94. Der T4 Klassifikation wurden 24/94 der Fälle zugeordnet.

Es gab einen nicht zu beurteilenden Tumor (TX) und drei Carcinoma in situ (Tis).

Tabelle 2 : Lokalisation des Primärtumors im Larynx, dessen T-Klassifikation und Therapie

Lokalisation	Stadium	Anzahl	Keine Behandlung	Operative Behandlung		Strahlentherapie	
				Als Ersttherapie	Als Zweittherapie nach Bestrahlung	definitiv ausgeführt	postoperativ ausgeführt
Supraglottische Tumoren (n = 34)	TX	2	1	0	0	1	0
	Tis	0					
	T1	0					
	T2	2	0	0	0	2	0
	T3	14	3	1	1	10	1
	T4	16	4	1	0	11	1
Glottische Tumoren (n = 54)	TX	1	1	0	0	0	0
	Tis	3	0	0	0	3	0
	T1	2	1	0	0	1	0
	T2	5	0	0	1	5	0
	T3	37	5	7	2	25	6
	T4	6	2	0	0	4	0
Subglottische Tumoren (n = 6)	TX	0					
	Tis	0					
	T1	0					
	T2	3	0	1	0	2	1
	T3	1	0	0	0	1	0
	T4	2	2	0	0	0	0
Tumoren ohne nähere Ortsangabe (n=6)	TX	4	0	0	0	4	0
	Tis	0					
	T1	1	1	0	0	0	0
	T2	0					
	T3	1	0	0	0	1	0
	T4	0					

Eine prätherapeutische Klassifikation des Lymphknotenstatus nach dem TNM – Schema erfolgte in 94/100 Fällen. Die Einteilung des Lymphknotenstatus war in 86 Fällen palpatorisch gesichert worden. Bei 2 Patienten wurde eine Bildgebung durchgeführt, bei 5 Patienten wurde ein Lymphknoten punktiert. Bei einem Patienten wurde die diagnostische Exstirpation eines Lymphknotens vorgenommen, um einen Lymphknotenbefall zu verifizieren.

Das prätherapeutische N-Staging zeigte, dass 66/94 keinen Lymphknotenbefall (N0) aufwiesen. Als der N1-Klassifikation zugehörig wurden 16/94 der Tumoren eingestuft. 7/94 der Patienten hatten einen als N2 klassifizierten Lymphknotenbefall. Als N3-Situation wurden 5/94 der Patienten klassifiziert. Tabelle 3 zeigt das N-Staging in Bezug auf die Primärlokalisierung des Tumors.

Tabelle 3: Lymphknotenbefall in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors

	N0	N1	N2	N3	Ohne Staging
Supraglottis	18/ 34	10/ 34	2/ 34	3/ 34	1/ 34
Glottis	40/ 54	5/ 54	5/ 54	2/ 54	2/ 54
Subglottis	6/ 6	0/ 6	0/ 6	0/ 6	0/ 6
Ohne Lokalisation	3/ 6	1/ 6	0/ 6	0/ 6	2/ 6

Auch das M - Staging erfolgte in 94/100 Fällen. In den anderen 6 Fällen war aus Vermerken der Akten zu erkennen, dass keine Erkenntnisse über eine Fernmetastasierung vorlagen. Zur Sicherung des M–Stagings wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, einmal wurde eine Fernmetastase durch eine Operation bestätigt.

Bei dem Metastasen-Staging wurde 6 mal eine Metastase ausgeschlossen (M0), einmal eine Metastase bestätigt (M1). In den übrigen 93 Fällen konnte keine Aussage über Metastasen getroffen werden (MX).

4.5.2 Posttherapeutische TNM – Klassifikation

Eine posttherapeutische Beurteilung des Tumors und dessen Klassifizierung nach der TNM-Klassifikation erfolgte nicht regelmäßig, sondern waren nicht standardisierte Akteneinträge. Somit erfolgten diese Einträge zu unterschiedlichen Zeiten nach Therapieende im Laufe der Nachsorgeuntersuchungen oder in 2 Fällen bei Vorstellung des Patienten mit einem Rezidiv. Bei einer erneuten Einteilung wurden nicht immer alle drei Parameter berücksichtigt. Die posttherapeutische Einteilung erfolgte nicht nach dem histologischen Ergebnis, sondern wurde als Beurteilung eines posttherapeutischen Residuums gewertet.

Nach der Therapie war bei 11 Patienten ein erneutes T-Staging ausgeführt worden, von denen 9 Tumoren als T0, ein Tumor als T3 und einer als T4 eingestuft waren. Angaben zum Vorliegen oder Fehlen einer Lymphangiosis carcinomatosa fanden sich nicht.

Bei 16 Patienten wurde ein posttherapeutisches N-Staging vorgenommen, von denen 14 Tumore als N0, einer als N2 und einer als N3 eingestuft wurden. Es erfolgte keine pathologische Begutachtung bezüglich operativ entfernter Lymphknoten und deren Befall mit Tumorzellen. Ebenso fanden sich keine Hinweise, ob bei befallenen Lymphknoten deren Kapsel durchbrochen war.

Auch beim posttherapeutischen M-Staging wurden kaum Aussagen zum Vorliegen von Fernmetastasen getroffen. Bei 7 Patienten erfolgte eine Klassifikation des Metastasenstatus nach der Therapie, doch konnten nur bei einem Patienten Metastasen ausgeschlossen werden (M0). Bei den anderen 6 Patienten konnte eine Fernmetastasierung auch weiterhin nicht beurteilt werden (MX).

4.6 Zweitkarzinome

In einem Fall wurde ein Zweitkarzinom festgestellt. Dieser männliche, 51 Jahre alte Patient stellte sich initial mit einem linksseitigen Glottiskarzinom (T3N0MX) vor. Der Patient wurde laryngektomiert. Fünf Monate später wurde bei dem Patienten ein kardianahes Ösophaguskarzinom diagnostiziert, das strahlentherapeutisch behandelt wurde. In den folgenden drei Jahren stellte sich der Patient regelmäßig in der Nachsorge ohne Nachweis eines erneuten Tumorwachstums vor.

4.7 Therapie

Es wurden 20/100 der Patienten nicht behandelt, 2/100 wurden operiert, von denen ein Patient im Rahmen der Behandlung eines Zweitkarzinoms fünf Monate später bestrahlt wurde. 8/100 Patienten wurden operiert und postoperativ bestrahlt. 66/100 Patienten wurden einer definitiven Strahlentherapie unterzogen. 4/100 der an einem Larynxkarzinom erkrankten Personen wurden nach einer Strahlentherapie zusätzlich operiert. Die Chemotherapie kam nicht zum Einsatz. Tabelle 2 zeigt welche Therapie in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung und Tumorgröße durchgeführt wurde.

4.7.1 Strahlentherapie

Wie in Tabelle 2 zu sehen, war die Strahlentherapie bei allen Tumorgrößen und -lokalisationen die bevorzugte Therapiemethode. Nur bei größeren (T3, T4) Tumoren der Glottis war bei ca. 19 % der Patienten die Operation als Ersttherapie erwogen worden.

4.7.1.1 Wartezeit bis Beginn der Strahlentherapie

Nachdem die Diagnose gestellt worden war, begann die Strahlentherapie im Mittel nach 78 Tagen (Standardabweichung 73,07). Auf Grund der starken Streuung des Therapiebeginns von 6 bis zu 377 Tagen, beschreibt der Median, der besagt, dass nach 54 Tagen 50 % der Patienten die Strahlentherapie begannen, die Situation besser. 75% der Patienten hatten nach 111 Tagen mit der Strahlentherapie begonnen (s. Abb. 2).

4.7.1.2 Art und Dosis der Bestrahlung

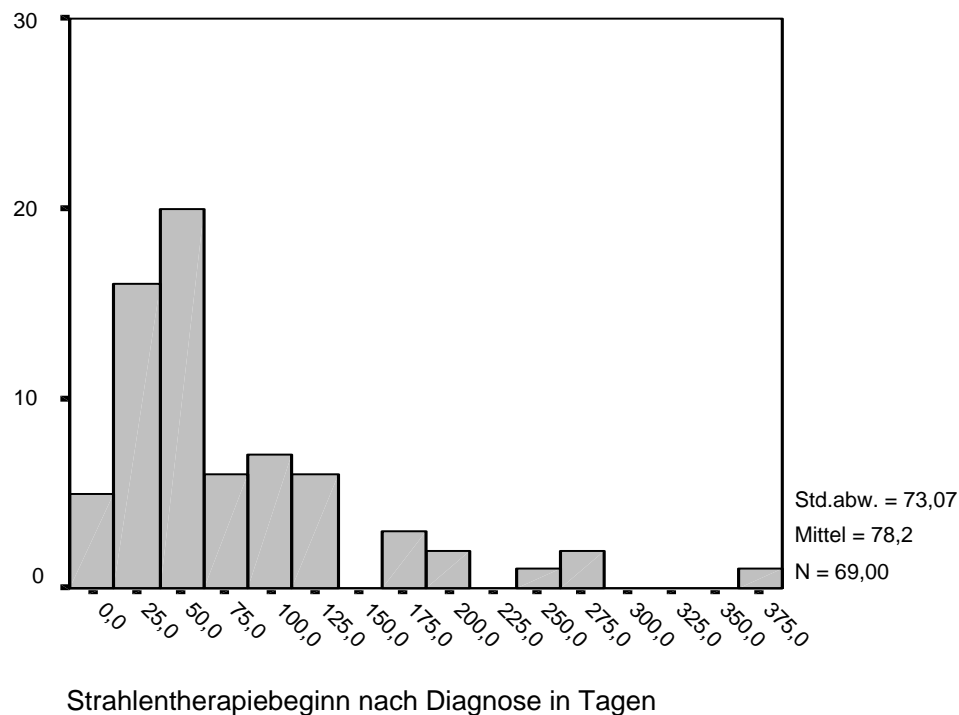
Im KNH standen für die Strahlentherapie zwei Geräte, die mit Kobalt-60 arbeiteten, zur Verfügung.

Für eine kurative Strahlentherapie war eine Gesamtdosis von 60 Gray vorgesehen, die bei 58 % (40/69) der mit Strahlentherapie versorgten Patienten appliziert wurde. 10,1 % (7/69) der Patienten waren mit einer Gesamtdosis von 50 Gy, 5,8 % (4/69) der Patienten mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bestrahlt worden.

Insgesamt 14,5 % (10/69) der mittels Strahlentherapie behandelten Patienten war eine Gesamtdosis unter 40 Gy in unterschiedlicher Höhe appliziert worden. Bei 8,6 % (6/69) der bestrahlten Patienten reichte die Gesamtdosis über 60 Gy hinaus. In einem Fall wurden 70 Gy appliziert. Obwohl von der Abteilung für Strahlentherapie ein Therapieregime vorgegeben

war, sind die Unterschiede der Dosisapplikation vor allem durch die hohen Abbruchraten der Strahlentherapie durch die Patienten verursacht worden. Die Therapie wurde meist ambulant durchgeführt. Dieses führte zu finanziellen Belastungen, die die Patienten oft nicht erbringen konnten. Weiterhin wurde die Compliance durch Ausfälle der Bestrahlungsgeräte eingeschränkt, Verzögerungen und Unterbrechungen wurden verursacht.

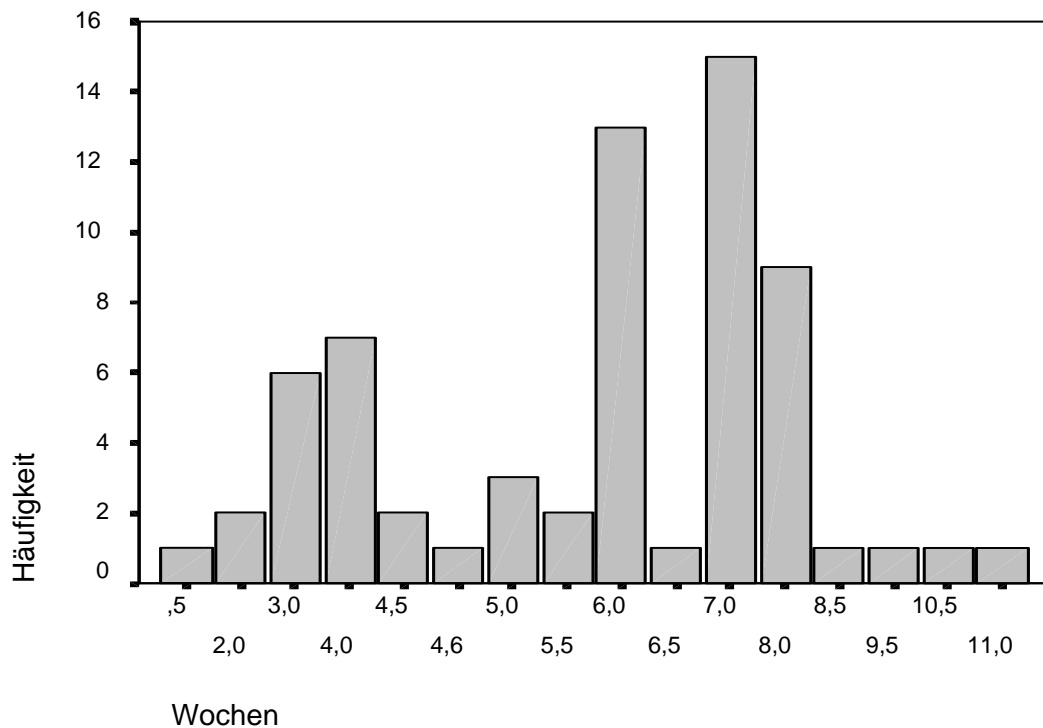
Abbildung 2: Beginn der Strahlentherapie nach Diagnosestellung in Tagen



4.7.1.3 Dauer der Bestrahlung

Die Behandlungsdauer war zum einen von der applizierten Gesamtdosis und von der Tagesdosis und zum anderen von Verzögerungen (s. Diskussion) abhängig. Die Höhe der Tagesdosis entsprach bei 78,8 % der Patienten 2 Gy. Weitere 18,2 % wurden mit einer Tagesdosis von 2,5 Gy behandelt. Zwei der Patienten erhielten eine Dosis von 3,0 Gy pro Tag. Während der Strahlentherapie sollte der Patient an fünf Tagen in der Woche bestrahlt werden, so dass sich bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 2 Gy und einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 60 Gy eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 6 Wochen ergab. Es ergab sich, dass die Behandlungsdauer in 19,7 % der Fälle 6 Wochen, in 22,7 % der Fälle 7 Wochen und in 13,6 % der Fälle 8 Wochen gedauert hatte. Weiterhin reichte die Behandlungsdauer von einer halben Woche bis zu einer Gesamtdauer von 11 Wochen, wobei eine weitere Häufung der Fälle nicht zu beobachten war (s. Abb. 3).

Abbildung 3 : Dauer der Strahlentherapie in Wochen



4.7.1.4 Bestrahlung des cervicalen Lymphabflußsystems

Eine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete des Larynx war bei 11,6 % (8/69) der Patienten durchgeführt worden. In diesen Fällen waren die Lymphknoten mit einer ebenso hohen Dosis wie der Primärtumor bestrahlt worden. Diese Patienten wurden immer mit dem Zusatz N+ Hals klassifiziert.

4.7.1.5 Nachbestrahlung bei Patienten mit primär operativer Therapie

Postoperativ bestrahlt wurden 8/10 der primär operierten Patienten. Die Bestrahlung erstreckte sich ausschließlich auf die Larynxregion. Eine postoperative Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgte nicht. In 3/8 der Fälle konnte die Zeit zwischen der Operation und dem Beginn der Strahlentherapie nicht ermittelt werden, weil die Daten aus den Akten nicht ersichtlich waren. In den übrigen Fällen betrug die Wartezeit bis zum postoperativen Strahlentherapiebeginn im Mittel 83 Tage. Die kürzeste Wartezeit betrug 29 Tage, die längste 175 Tage.

Die Intensität der Bestrahlung lag bei 3/10 Patienten bei 60 Gy. Ein Patient wurde mit 40 Gy bestrahlt. Jeweils einmal wurde die Therapie bei 32 Gy, bei 30 Gy und bei 6 Gy abgebrochen.

Es waren keine Gründe für den Abbruch in den jeweiligen Akten notiert. Insbesondere war keiner der Patienten während der Strahlentherapie verstorben.

4.7.2 Operative Therapie

4.7.2.1 Tracheotomie

Von den 100 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 81 Patienten tracheotomiert worden. Waren die Patienten in anderen Hospitälern tracheotomiert worden, so ließ sich über den Zeitpunkt der Tracheotomie keine Aussage treffen. Im KNH sind die Patienten, sollte eine Tracheostomaanlage notwendig gewesen sein, meist zeitgleich mit Durchführung der direkten Laryngoskopie tracheotomiert worden. Alle Patienten, die als Ersttherapie operiert wurden, waren tracheotomiert worden, 9 schon vor der Operation und einer während der Operation. Der Tumor dieses Patienten war als T3 klassifiziert worden.

Die Notwendigkeit der Tracheotomie war abhängig von der Tumorgröße (s. Tabelle 4). So waren die Patienten mit einem Tumor im Anfangsstadium (Tis und T1) nicht tracheotomiert worden. War das Karzinom im Wachstum schon weiter fortgeschritten, so dass es als T2 oder höher klassifiziert worden war, wurden mehr als 80 % der Patienten tracheotomiert.

Tabelle 4 : Tracheostomaanlage in Bezug auf die Tumorgröße

Tumorstadium	Patienten insgesamt	Davon tracheotomierte Patienten	
		Anzahl	Prozent
Tis	3	0	0 %
T 1	3	0	0 %
T 2	10	9	90 %
T 3	53	46	87 %
T 4	24	20	83 %
T X	1	1	100 %
Tumor ohne Staging	6	5	83 %

4.7.2.2 Primär operative Therapie

Wie oben erwähnt wurden 10 % der an einem Larynxtumor erkrankten Menschen im KNH als Ersttherapie operiert. Einmal lag ein (1/10) T2, in 8 Fällen (8/10) ein T3 und in einem 1/10 ein als T4 klassifiziertes Karzinom vor. Bei jedem operierten Patienten war vorher kein Lymphknotenbefall nachgewiesen worden (N0).

Das Zeitintervall, das zwischen der Diagnosestellung und dem Operationstermin lag, betrug im Mittel 36 Tage (Standardabweichung 18,42). Die Hälfte der an einem Larynxtumor Erkrankten waren nach 34 Tagen, 75 % nach 44 Tagen operiert worden. Die kürzeste Wartezeit zwischen Diagnosestellung und Operation betrug 17 Tage, die längste 78 Tage.

In 9/10 Fällen waren die Patienten laryngektomiert worden. In einem Fall war nicht ersichtlich, wie der Patient operiert worden war. Zusätzlich waren 6/10 Patienten hemithyreoidektomiert worden und einem Patienten wurde ein Teil des Pharynx entfernt.

Eine einseitige radikale Neck Dissection war einmal ergänzend zur Laryngektomie bei einem Patienten, der an einem als T3-klassifizierten Tumor erkrankt war, durchgeführt worden.

Bei 8/10 Operationen erfolgte die perioperative Antibiotikagabe, wobei bei 3/10 ein Cefalosporin und bei 2/10 eine Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure gegeben worden war. Das Antibiotikum wurde in 5/10 Fällen für eine Woche verabreicht. Der Mittelwert der Verabreichung betrug 9,7 Tage (Standardabweichung 7,9 Tage). Es gab keine anderen bevorzugten Antibiotika, eingesetzt wurde einmalig Gentamycin.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der Operation schwankte zwischen 26 und 180 Tagen. Der Mittelwert der Aufenthaltsdauer lag bei 76,7 Tagen (Standardabweichung 42,13), der Median bei 75 Tagen.

4.7.2.3 Operative Therapie nach vorausgegangener Strahlentherapie

Vier Patienten waren im Anschluss an die Strahlentherapie operiert worden. Aus zwei Akten waren keine Informationen zur Strahlentherapie zu erhalten. In einem Fall war 22 Tage nach dem Ende der Strahlentherapie operiert worden. In einem anderen Fall wurde 266 Tage nach dem Strahlentherapieende operiert, wobei die Operation als Rezidivtherapie gewertet wurde. Alle vier nach einer Strahlentherapie operierten Patienten wurden laryngektomiert, nachdem

ihnen vor der Operation ein Tracheostoma angelegt worden war. Es gab keine intraoperativen Komplikationen. Es wurde keine Neck Dissection durchgeführt. Der Mittelwert der Krankenhausverweildauer lag bei diesen Patienten bei 68,5 Tagen (Standardabweichung 53,77), der Median lag bei 47 Tagen. Dabei war zu beachten, dass die Patienten die Strahlentherapie oft ambulant erhielten und sie während der Wartezeit bis zur Operation nicht im Krankenhaus auf Station waren. Es handelte sich also um die Aufenthaltszeit direkt vor und nach der Operation.

4.7.2.4 Komplikationen nach Operation

Bei allen 14 Operationen (Erst- und Zweittherapie) kam es in 3 Fällen zu postoperativen Komplikationen, in einem Fall kam es zu Wundheilungsstörungen, in zwei Fällen entwickelte sich eine pharyngokutane Fistel.

4.8 Behandlungserfolg und Überlebenszeit

Um den Behandlungserfolg zu beschreiben, wurde festgestellt, ob der Patient bei Erhebung der Daten verstorben war oder nicht. Bei 80 % der ausgewerteten Patientenakten ist der derzeitige Stand der Gesundheit der Patienten dem KNH unbekannt. 7 % der Personen sind tumorabhängig verstorben. 13 % der untersuchten Personen lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Von diesen 13 Patienten war bei 2 Erkrankten ein Residuum bekannt, bei 7 Patienten war kein Residuum ersichtlich und in 4 Fällen war unbekannt, ob ein Residuum nach der Therapie noch vorhanden war.

Die Überlebenszeit ließ sich nur bei den 7 verstorbenen Patienten ermitteln. Im Mittel sind die Patienten 4,1 Monate nach der Diagnosestellung verstorben. Das längste Intervall zwischen Diagnosestellung und Todeseintritt betrug 11 Monate, das Kürzeste eine Woche. Die Hälfte dieser Gruppe war nach 3 Monaten verstorben. Von diesen 7 verstorbenen Patienten waren 4 mit Strahlentherapie und 3 Patienten nicht behandelt worden. Eine zweite Therapie schloss sich in keinem Fall an.

Diese Patienten kamen mit im Wachstum fortgeschrittenen Tumoren in die Klinik. So waren 4 Tumoren als T3 und 2 Tumoren als T4 klassifiziert worden. In einem Fall wurde der Tumor nicht klassifiziert (TX). In drei Fällen war kein Lymphknotenbefall festzustellen (N0). Einmal wurde der lymphogene Metastasierungsstatus gemäß der TNM-Klassifikation als N1,

zweimal als N2 beschrieben. Bei einem Patienten wurde der Lymphknotenstatus nicht beschrieben (NX). Über das Vorhandensein von Fernmetastasen wurde grundsätzlich keine Aussage getroffen (MX).

4.9 Rezidivrate

In 16 % der Fälle war es dem KNH bekannt, dass es zu einem Rezidiv gekommen war. Bei der Hälfte dieser Patienten war es 9,5 Monate nach Abschluß der Erstbehandlung des Primärtumors zu einem Rezidiv gekommen (Mittelwert: 10,5 ; Standardabweichung: 6,89). Die kürzeste Zeitspanne zwischen Rezidivaufreten und Erstbehandlung betrug 1 Monat, die längste Zeitspanne 26 Monate.

4.10 Nachsorgeuntersuchungen

Zu Nachsorgeuntersuchungen waren 55 % der Patienten einbestellt worden. Bei 25 % der Erkrankten war darauf verzichtet worden und bei 20 % fanden sich keine Angaben. Von den nicht zur Kontrolle einbestellten Patienten waren 1/25 als T2, 13/25 als T3, 8/25 als T4 Karzinom klassifiziert worden. Bei 3 Fällen war keine Klassifikation erfolgt. Bei 11 dieser Patienten war ein Lymphknotenbefall bekannt, während 14 Patienten als N0 klassifiziert wurden.

4.10.1 Ersteinbestellung nach Therapieende

In Hinblick auf die Nachsorgeuntersuchungen interessierte, wann die Patienten nach Abschluß der Therapie zur ersten Nachsorgeuntersuchung in das KNH einbestellt worden waren. Von den 55 % der Patienten, die für Nachsorgeuntersuchungen vorgesehen waren, fehlten bei 3 % nähere Angaben. Von den anderen 52 % waren 42,3 % (22/52) 4 Wochen nach Therapieende zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt worden (Mittelwert: 6,08; Standardabweichung: 4,365). Dieser Wert entspricht dem Median, d.h. bis zu diesem Zeitpunkt waren 50 % der Patienten zur Nachsorge einbestellt worden. Die weitere Verteilung wies sonst keine großen Häufungen auf.

4.10.2 Gesamtzeitraum der Nachsorgeuntersuchungen

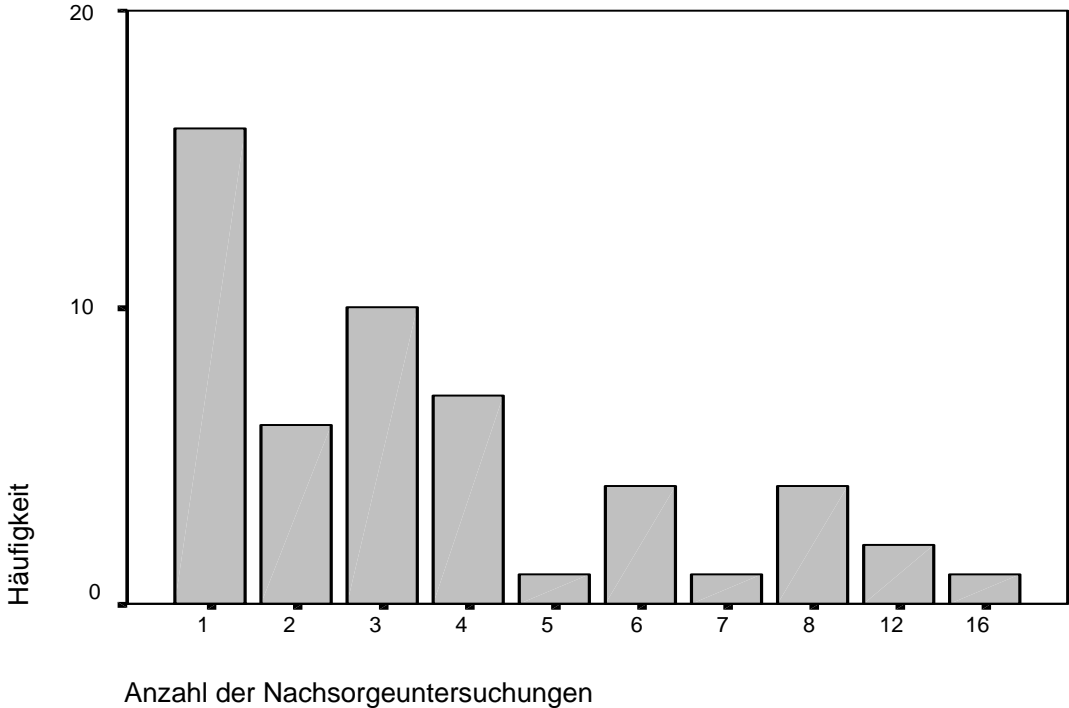
Von den 55/100 der Patienten im Follow-up konnten zur Beurteilung des Zeitraumes, über den Nachsorgeuntersuchen durchgeführt worden waren, zu einem Patienten keine Daten erhoben werden. Für die übrigen 54 Patienten ergab sich ein Mittelwert von 50,6 Wochen bei einer Standardabweichung von 66,38. Der Median lag bei 28,5 Wochen, die 75%-Perzentile

bei 52,5 Wochen. Dadurch war ersichtlich, dass bei drei Viertel der nachuntersuchten Patienten spätestens nach einem Jahr die Kontrolluntersuchungen eingestellt worden waren. Nach der ersten Einbestellung haben sich 13 % dieser Patienten nach 4 Wochen keiner weiteren Nachuntersuchung unterzogen. Eine kleinere Anzahl von 7,4 % erschien nach 13 Wochen nicht mehr zu einer Nachuntersuchung. Der Zeitraum, über den Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt wurden, war sehr unterschiedlich. Zu erkennen war, dass eine Mehrzahl der Patienten nach der ersten Nachsorgeuntersuchung die Klinikbesuche aus unterschiedlichen Gründen eingestellt haben (s. auch 4.10.3) und es deshalb zu einer Häufung im Bereich der kurzen Nachsorgezeiträume gekommen war.

4.10.3 Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen

Hinsichtlich der Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen konnten bei 3/55 Patienten keine Daten erhoben werden. Bei der Auswertung der übrigen 52 Patienten war festzustellen, dass 30,8 % nach einem einzigen Besuch nicht zu einer weiteren Untersuchung gekommen waren (Mittelwert 3,7; Standardabweichung: 3,2). Nach 4 Besuchen sind 75 % der Patienten nicht mehr erschienen. In einem Fall (entspricht 1,9 %) war der Patient 16 mal nachuntersucht worden (s. Abbildung 4). Dieser bei Diagnosestellung 54-jährige Patient war an einem von der vorderen Kommissur ausgehenden Stimmlippenkarzinom erkrankt (T3N0MX). Bei dem Patienten wurde am Tag nach der Diagnosestellung in 08/94 mit der Strahlentherapie begonnen. Der Tumor wurde mit insgesamt 50 Gy bestrahlt. Im Anschluss erschien der Patient regelmäßig bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung zur Nachsorge. Ein erneutes Tumorwachstum wurde nicht festgestellt.

Abbildung 4: Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen des einzelnen Patienten



5. Diskussion

Das Larynxkarzinom steht an 11. Stelle der Krebserkrankungen des Mannes [9], während das Vorkommen bei der Frau wesentlich geringer ist. Es ist streng mit Rauchen und Alkoholabusus, als dessen größte Risikofaktoren, assoziiert [10]. So bedingt das Rauchen vor allem ein erhöhtes Risiko, an einem glottischen Larynxkarzinom zu erkranken. Der vermehrte Alkoholgenuß fördert dagegen mehr das Entstehen eines supraglottischen Prozesses [11]. Es steht außer Frage, dass sich das Gesamtrisiko bei Kombination dieser beiden Hauptrisikofaktoren, an einem supraglottischen Karzinom zu erkranken, stark erhöht. Flanders et al. [12] beschrieben 1982 noch etwas vorsichtiger, dass das Gesamtrisiko größer ist als die Summe beider Risiken, während Zatonski et al. [13] 1988 schon von einer Vervielfachung des Risikos ausgehen. In der letztgenannten Untersuchung werden auch mangelnde Ernährung und Asbestinhalation als weitere unabhängige Risikofaktoren diskutiert, doch treten sie bezüglich ihrer Wichtigkeit gegenüber den oben erwähnten Faktoren in den Hintergrund.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist offenkundig, dass Frauen deutlich seltener als Männer an Kehlkopfkrebs erkranken. Der Anteil von in Deutschland erkrankten Frauen wird zwischen 5,9 [14] und 9,1 % [15] angegeben. In anderen europäischen Ländern, wie Dänemark, England, Wales, Island, Frankreich und Norwegen war die Erkrankungshäufigkeit der Geschlechter ähnlich verteilt [16, 17, 18]. Aus Österreich berichteten Habermann et al. [19] von 7 % weiblichen Patienten. Vergleichbare Verhältnisse finden sich in amerikanischen Arbeiten [20, 21]. Aus Japan wird von einem Frauenanteil von 10,4 % berichtet [22]; in Hong Kong waren 9,5 % der Patienten, die an einem Larynxkarzinom erkrankt waren, Frauen [23]. In Nigeria waren 89,5 % der Patienten männlich [24] und auch im Senegal wurde [25] ein ähnlich deutliches Übergewicht an männlichen Patienten beschrieben. Bei einem in der vorliegenden Untersuchung festgestelltem Anteil von 96 % männlicher Patienten in Kenia ergab der Vergleich keinen nennenswerten Unterschied bei der Geschlechterverteilung mit anderen Untersuchungen aus Afrika und anderen Kontinenten. Als einer der Gründe für die deutlich höhere Inzidenz bei Männern, wird auch hier ein wesentlich stärkerer Alkohol- und Tabakkonsum diskutiert [15].

Die meisten Patienten in Kenia waren zwischen 60 und 70 Jahren alt, als sie an einem Larynxkarzinom erkrankten. Während die Altersverteilung in den anderen Kontinenten, so in

Asien, Amerika und Europa [14-18, 20-23, 26], ähnlich ermittelt wurde, waren die Patienten, die in der Arbeit von Lilly-Tariah et al. [24] aus Nigeria untersucht worden waren, im Mittel nur 47,7 Jahre alt. Der jüngste Patient war erst 24 Jahre alt. Gründe für dieses vergleichsweise geringere Durchschnittsalter wurden nicht diskutiert.

Die fehlende Dokumentation des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf der Erkrankung war, trotz des Vorhandenseins einer Waage auf der Station, am ehesten auf das fehlende Bewusstsein um die Notwendigkeit oder aber auf einen Mangel an Motivation der Stationsschwester bei sehr schlechter Bezahlung zurückzuführen. Die Annahme eines fehlenden Bewusstseins um die Bedeutung des Körpergewichtes gründet auf eigenen Gesprächen mit dem medizinischen Personal. Hier böte sich ein Ansatz, durch die konsequente Aufklärung des ärztlichen und pflegerischen Personals ein für die onkologische Verlaufskontrolle, die Gewichtsüberprüfung, wichtiges Instrument einzuführen. Gerade bei malignen Tumorerkrankungen der oberen Luft- und Speisewege ist das Gewicht ein guter Verlaufsparemeter zum Befinden der Patienten (Schluckfunktion aber auch Tumorrezidiv).

5.1 Symptomatik und Verzögerungen bis zur Diagnosestellung

Auffällig war der oftmals große zeitliche Abstand, der von Beginn der Symptomatik bis zur Vorstellung im KNH verstrich. So stellten sich 12 Patienten erst nach über zwei Jahren mit einer dann schon sehr langfristigen Anamnese im KNH vor. Die mittlere Wartezeit betrug bis zum ärztlichen Kontakt 60 Wochen. In Nigeria wurde eine Anamnesedauer von 13,5 Monaten beschrieben. Im Vergleich zu einer Untersuchung aus England [27], in der die Anamnesedauer bis zu einer Arztvorstellung (= Patientenverzögerung) im Mittel 4,9 Monate betrug, war dies mehr als doppelt so lang. In anderen Ländern Europas war die Patientenverzögerung noch kürzer, so betrug sie in Österreich durchschnittlich 75 Tage [19] und in Deutschland 70 Tage [28]. Diese Unterschiede resultieren in Kenia aus den ärmlichen Verhältnissen, in denen der Großteil der Bevölkerung lebt. Für viele Patienten war eine Reise nach Nairobi in die Hauptstadt nicht zu bezahlen. Weitere Kosten durch den Krankenhausaufenthalt, es galt, eine tägliche Behandlungsgebühr von 200 KSh (entspricht etwa 2 €) aufzubringen sowie durch den Ausfall der Arbeitskraft des Patienten, hielten die Menschen davon ab, sich frühzeitig vorzustellen. Ebenfalls trägt die hohe Rate an Analphabetismus und der damit oftmals verbundenen Unaufgeklärtheit über typische Krankheitssymptome und deren möglicherweise ernste Folgen zu dieser hohen

Patientenverzögerung bei. So sind in europäischen Ländern sehr viele Menschen über Frühsymptome des Kehlkopfkrebsses, z.B. permanente Heiserkeit, aufgeklärt, während die Symptome von Kenianern nicht frühzeitig als bedrohlich wahrgenommen wurden.

Des Weiteren gab es in Kenia zur Zeit der Datenerhebung bei etwa 30 Millionen Einwohnern insgesamt überhaupt nur 28 Hals,- Nasen- und Ohrenärzte [7], die hauptsächlich in städtischen Ballungsräumen praktizierten, so dass in ländlichen Regionen der erste Anlaufpunkt Ärzte anderer Fachgebiete waren. Dadurch kam es teilweise zu ausgeprägten Verzögerungen bis die HNO-ärztliche Behandlung begann. Die Überweisungszeit von auswärtigen Ärzten in das KNH betrug in der vorliegenden Untersuchung im Mittel 80 Tage. In einer Arbeit von Dost et al. [28] wurde aus Deutschland berichtet, dass Patienten, die erst einen Hausarzt aufsuchten, sich im Mittel vier Wochen später einem HNO-Arzt vorstellten, als die Patienten, die sogleich einen HNO-Arzt aufsuchten, nämlich 9 statt 5 Wochen. Eine weitere Verzögerung kann bei diesen Patienten durch die Behandlungsdauer des Hausarztes eintreten, in oben erwähnter Untersuchung waren dies durchschnittlich weitere vier Wochen.

Oburra [29] beschrieb für ein von ihm analysiertes Patientengut in Kenia eine Krankheitsdauer zum Larynxkarzinom von durchschnittlich 8,7 Monaten bis es zu einer Vorstellung im KNH gekommen war. Er führte die Verzögerungen auf die Ineffektivität des Überweisungssystems in Kenia zurück. Zum Vergleich ist in Deutschland die durchschnittliche Latenzzeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Behandlungsbeginn eines Larynxkarzinoms von 7,9 Monaten im Jahre 1977 [30] auf etwa 3,5 Monate im Jahre 1991 [31] gesunken. In der Untersuchung von Dost [28] 1994 betrug diese Verzögerungszeit nur noch durchschnittlich 11 Wochen. Im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen zeigte sich in Kenia eine weit längere Symptombdauer, so dass sich nach sechs Monaten noch nicht einmal die Hälfte der an einem Kehlkopfkarcinom erkrankten Patienten vorgestellt hatte. Bei einer angenommenen Tumolvolumenverdoppelungszeit bei Plattenepithelkarzinomen von 12 Wochen [32] bedeutet ein solcher Zeitunterschied einen deutlichen Tumorprogress.

5.2 Diagnostik des Larynxkarzinoms

Das in Nairobi geplante Vorgehen zur Diagnostik des Larynxkarzinoms entspricht dem Standard westlicher Länder, konnte jedoch aufgrund fehlender ärztlicher und instrumenteller Ressourcen häufig nur mit erheblichen Zeitverlusten durchgeführt werden. Es wurde in

Intubationsnarkose der Larynx direkt laryngoskopiert und bei begründetem Verdacht eine Biopsie entnommen, die histologisch aufgearbeitet wurde. Diese Untersuchung wurde in einem ambulanten Operationssaal durchgeführt. Bei einer Anzahl von täglich etwa 90 ambulanten Patienten in der ambulanten Abteilung der HNO-Abteilung des KNH, kam es hier häufig zu Verzögerungen, bis eine direkte Laryngoskopie durchgeführt wurde.

Weitere Verzögerungen entstanden durch die anschließende histologische Untersuchung der entnommenen Probe. Die mittlere Wartezeit, bis zu der das Ergebnis vorlag, waren 16 Tage. Doch gab es, um lange Wartezeiten zu vermeiden, einige Patienten, die die Untersuchung der Gewebeprobe in privaten Institutionen für Pathologie, angesiedelt in anderen Hospitälern in Nairobi, durchführen ließen und privat bezahlten. Hier war das Ergebnis im Durchschnitt nach fünf Tagen verfügbar. Dieses zeigte, dass bei entsprechender Infrastruktur eine zügige Diagnosestellung möglich war. Es zeigte jedoch auch, dass die histologische Begutachtung im KNH länger als in privat betriebenen Institutionen dauerte, in einem Fall sogar bis zu 71 Tage. Dies verdeutlichte erneut, dass geringe finanzielle Möglichkeiten des Patienten zu einer weiteren Verzögerung in der Diagnostik führten. In der Studie von Jones et al. [27] aus Liverpool wird von einer mittleren Wartezeit von 3,5 Wochen von der Vorstellung in einer HNO-Klinik bis zum Histologieergebnis berichtet. Dabei betrug die Zeit für die histologische Begutachtung eine halbe Woche. In anderen industrialisierten Ländern wird eine ähnliche Zeitdauer beschrieben. An der Marburger Univ.-HNO-Klinik dauert die vom Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. R. Moll) vorgenommene histologische Diagnosestellung eines Kehlkopfkarcinoms meist ein oder zwei Tage.

Diese vorgenannten Zeitspannen definierten die benötigte Zeit von der Erstvorstellung im KNH bis zur Diagnosestellung. Der Mittelwert betrug 43 Tage. Dies ist jedoch nur bedingt aussagekräftig, weil ein Teil der Patienten mit der Diagnose überwiesen worden ist, andere Patienten bis zu 517 Tage auf die Diagnosestellung warteten. Deswegen beschreibt der Median die Situation besser, der besagt, dass nach 15 Tagen bei 50 % der Patienten die Diagnose gestellt wurde.

Im Vergleich zu europäischen Ländern bestand in Kenia also eine deutlich längere Zeitspanne bis zur Diagnosefindung, die sich zum einen schon durch die länger benötigte Zeit für die histologische Begutachtung erklärt. Weiterhin ist durch die eingeschränkte Verfügbarkeit an Ausrüstung und fachlichem Personal eine zügige Diagnostik aller Patienten erheblich

erschwert. Auch wenn eine spät gestellte Diagnose durch das längere Wachstum sicherlich mit einer Zunahme des Tumorumens einhergeht, ist in der Literatur nicht eindeutig eine schlechtere Prognose der Erkrankung durch die späte Diagnosestellung beschrieben [33].

Die Histologie der Tumoren ergab im untersuchten Krankengut des KNH in 95 % ein Plattenepithelkarzinom. Nimmt man die drei Fälle, bei denen ein Carcinoma in situ vorlag, noch hinzu, so kommt man auf einen Gesamtergebnis von 98 %. Dieses stimmt mit den berichteten Häufigkeiten für maligne Neubildungen des Kehlkopfes aus den anderen Kontinenten überein [14-18, 20-23, 26]. Daneben gibt es seltene andere Tumoren des Kehlkopfes. In der vorliegenden Untersuchung waren zwei Patienten an einem lymphoepithelalem Karzinom erkrankt. Bei dieser Art eines malignen Tumors sind im Allgemeinen die meisten Patienten ebenfalls zwischen 60 und 70 Jahre alt und gehören der Gruppe der Raucher an [34]. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten im entsprechenden Alter. Ob sie auch rauchten, war aus der Aktenlage nicht ersichtlich. Bei der Genese des lymphoepithelialen Karzinoms wurde zusätzlich eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) festgestellt. Das Epstein-Barr-Virus ist ein humane B-Lymphozyten befallendes Herpesvirus.

Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung wurde auch die Differenzierung (sog. Grading) des Tumors beurteilt. Hierbei zeigte sich ein Überwiegen der gut differenzierten Karzinome (42%) gegenüber den mittelmäßig (29%) und den schlecht differenzierten Karzinomen (29%).

Das Grading des Tumors nimmt Einfluss auf die Prognose des Patienten. Es ist bekannt, dass Patienten mit gut differenziertem Tumor eine bessere Prognose haben [35], als Patienten mit einem schlecht differenzierten Karzinom [36]. Diese schlechtere Prognose liegt auch an der erhöhten Lymphknotenmetastasierung bei schlechterem Differenzierungsgrad des Tumors [37,38]. Roland et al. [37] untersuchten in einer Arbeit aus Großbritannien 773 Larynxkarzinomfälle und fanden eine ähnliche Verteilung des Differenzierungsgrades wie in der vorliegenden Untersuchung in Kenia mit 41 % gut, 31 % mittelmäßig und 27 % schlecht differenzierten Karzinomen. Im Gegensatz dazu beschreiben Yam et al. [23] aus Hongkong ein deutliches Überwiegen der mittelmäßig differenzierten Karzinome (67,3 %), während nur jeweils 16 % bzw. 16,7 % gut oder schlecht differenziert waren. Diese Unterschiede lassen sich zum Teil durch die nicht von der Hand zu weisenden Möglichkeit einer subjektiven

Beurteilung der befundenden Pathologen erklären. Roland et al. [37] stellten ebenfalls eine Beziehung zwischen dem Alter und der Tumordifferenzierung des Patienten fest und zeigten, dass mit höherem Alter des Patienten eine stärkere Differenzierung des Tumors wahrscheinlicher sei. In allen Studien ist jedoch das Durchschnittsalter vergleichbar, so dass dieses nicht als Grund für die Differenzierungsunterschiede verantwortlich erscheint. In der gleichen Arbeit wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit, für Frauen an einem schlecht differenziertem Karzinom zu erkranken, gezeigt.

Zwischen den einzelnen Regionen des Kehlkopfes (supraglottisch, glottisch und subglottisch) wurden verschiedene Differenzierungshäufigkeiten gezeigt [38]. Es wurde beschrieben, dass die meisten Tumoren der Stimmlippenebene im Gegensatz zur Sub- und Supraglottis gut differenziert gewesen seien. Dieses deckte sich mit den vorliegenden Ergebnissen aus Kenia, bei denen die Tumoren der Stimmlippenebene zu 46,3 % gut differenziert, zu 25,9 % mittelmäßig differenziert und zu 18,5 % schlecht differenziert gewesen waren, während in der supraglottischen Region nur 17,6 % als G1-, 23,5 % als G2- und 38,2 % als G3-differenziert waren. Durch die geringe Anzahl der subglottischen Fälle und der damit verbundenen geringen Aussagekraft für diese Region kann man für diese Lokalisation keine Aussage über den vermehrt vorkommenden Differenzierungsgrad treffen.

Entsprechend der vorgenannten Etageneinteilung des Kehlkopfes werden die hier lokalisierten Tumoren einer dieser Regionen zugeteilt. Am KNH hatten sich die begutachtenden Ärzte bei Patienten, bei denen der Tumor sich schon auf mehrere Etagen (46 %) erstreckte, auf die wahrscheinliche Primärlokalisierung festgelegt, so dass trotzdem eine Beurteilung der Tumoren der einzelnen Regionen erfolgte. Es ist in der Literatur unumstritten, dass die subglottischen Tumore nur einen sehr geringen Anteil der Larynxkarzinome bilden [4, 5, 23], während es regional unterschiedlich ist, ob supraglottische oder glottische Tumoren häufiger sind. In den USA zeigte sich eine Dominanz der glottischen Tumoren mit 50,1 % gegenüber 32,7 % supraglottischer Tumoren. Auch in Mitteleuropa wird ein Überwiegen der Karzinome der Glottis beschrieben [5], wobei Glanz et al. [14] aus Deutschland von einem deutlichen Unterschied von 79 % zu 21 % berichten. In Hongkong jedoch berichteten Lam et al. [23] von einem Überwiegen der supraglottischen Tumoren (19 %) gegenüber denen der Glottisregion (12%). In dieser Studie waren jedoch schon 64 % der Tumoren so weit fortgeschritten, dass mehrere Etagen des Larynx erfasst worden waren. Eine Aufteilung gemäß der Haupttumormasse auf eine Region erfolgte nicht, so dass eine Prädilektion einer

Kehlkopfebene der Tumoren schwer beurteilbar erscheint. In einer anderen Studie aus Asien zeigte dann auch Iwamoto et al. in Japan eine ungefähr gleiche Verteilung der Inzidenz von glottischen und supraglottischen Karzinomen [22]. Diese Unterschiede in der Häufigkeit könnten durch regional unterschiedlichen Konsum von Alkohol und Tabak verursacht sein.

In der vorliegenden Untersuchung waren 54 % der Tumoren in der Glottis lokalisiert. Von diesen 54 Tumoren waren bereits 37 (entspricht 69 %) als T3 klassifiziert worden und damit in einem fortgeschrittenen Stadium. Gerade Glottistumoren verursachen Heiserkeit als das Frühsymptom, so dass diese Tumoren in Ländern mit guter medizinischer Versorgung häufig in Anfangsstadien diagnostiziert werden können. In Deutschland lag der Anteil an als T3 klassifizierten Karzinomen der Glottisregion nur bei 10 % [14]. In einer retrospektiven Studie aus den USA beschrieben Harris et al. [4] für die Jahre von 1979 bis 1990 ein Vorkommen von Glottistumoren von 50,1 %. Dieses Ergebnis ist mit der vorliegenden Arbeit aus Kenia gut vergleichbar. In den USA ist jedoch der Anteil an früh diagnostizierten Tumoren aller drei Etagen wesentlich größer. So waren 42,1 % als T1, 19,4 % als T2, 19,4 % als T3 und 18,7 % als T4 eingestuft worden. Dieser Vergleich lässt vermuten, dass es durch vermehrte Aufklärung über die Symptome des Larynxkarzinoms und auch durch verbesserte medizinische Infrastruktur möglich wäre, die Larynxkarzinome auch in Kenia früher zu diagnostizieren und damit die Prognose der Patienten zu verbessern.

In Kenia waren 34 % der Larynxkarzinome von der Supraglottis ausgehend gewachsen, nur 2/34 waren kleinere Tumoren und als T2 klassifiziert worden. Dagegen befanden sich 30/34 Karzinome schon im fortgeschrittenen Stadium (T3 und T4). Im Vergleich zu anderen Arbeiten ist dieses Ergebnis vergleichbar [4, 14, 23, 26]. Durch relativ spät einsetzende Symptome, die erst bei größeren Tumormassen auftreten, erfolgt meist auch erst eine späte Vorstellung der Patienten. Gerade in einem Land der so genannten Dritten Welt mit entsprechend schlechter Infrastruktur kommt es zu einer Verschleppung der Krankheit.

6 % der Karzinome waren in der Subglottis lokalisiert. Diese geringe Anzahl dieser Tumoren stimmt mit dem Ergebnissen anderer Arbeiten überein, die zum Teil noch viel geringere Prozentanteile beschrieben [26]. Subglottische Karzinome verursachen ebenfalls sehr spät klinische Beschwerden und haben eine sehr schlechte Prognose.

In 6/100 der Fälle erfolgte keine Zuteilung des Tumors zu einer bestimmten Region. Dieses könnte an der Größe des Tumors und der damit verbundenen schwierigen Zuteilung zu einer Kehlkopfetage gelegen haben. Ebenfalls könnte der Patient keine direkte Laryngoskopie erhalten haben. Hierfür spricht, dass bei 3/6 Patienten auch keine Klassifizierung nach dem TNM-System erfolgt war.

In 46/100 Fällen erstreckten sich die Karzinome auf mehrere Kehlkopfetagen. Die Einteilung der Karzinome zu einer Region erfolgte nach der Haupttumormasse und dem vermutlichen Ausgangsort. So hatten 34/100 Karzinome der Glottis schon auf die nächste Region übergreifen. Eine Ausdehnung auf alle drei Etagen des Kehlkopfes war bei 12/100 Fällen dokumentiert. Dieser Umstand ist ein weiterer Hinweis auf die teilweise sehr späte Vorstellung der Patienten.

Ausdehnung, Grad der lymphogenen und Fernmetastasierung der malignen Tumoren des Kehlkopfes wurden im KNH der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) entsprechend eingeteilt.

Wie zuvor erläutert, wurden 6/100 der Larynxkarzinome im KNH nicht klassifiziert. Dieses kann daran gelegen haben, dass der Tumor so sehr fortgeschritten war, dass die Prognose so eindeutig war, dass die Patienten nicht mehr direkt laryngoskopiert wurden, um Kapazitäten einzusparen. Ebenfalls könnte der Patient sich aber auch nicht ein zweites Mal vorgestellt haben. Auf die finanzielle Problematik, die ein Krankenhausaufenthalt mit sich brachte, wurde bereits verwiesen. Auch die Rückfrage bei Professor Oburra, Leiter der HNO-Abteilung des KNH, führte zu keiner weiteren Klärung hinsichtlich der TNM-Klassifikation dieser 6 Patienten.

Von den 94 T-klassifizierten Larynxkarzinomen waren 3/94 als Tis, nur 2/94 als T1, 10/94 als T2, 52/94 als T3 und 24/94 als T4 klassifiziert worden. 3/94 konnten nicht klassifiziert werden (TX). Dieses zeigte, dass die Patienten im Allgemeinen mit fortgeschritteneren Tumoren vorstellig geworden waren. In der Untersuchung von Kpemissi et al. [39] aus Togo, als weiterer Vertreter eines Drittweltlandes in Afrika, wurden ebenfalls fortgeschrittenere Tumoren in der Mehrzahl beschrieben (1 T1, 6 T2, 15 T3, 11 T4). In dem Schwellenland Mexiko, in dem schon mehr Einrichtungen mit ausreichend Ausrüstung und fachlichem Personal vorhanden sind, waren die Tumoren gleichfalls fortgeschrittener Ausdehnung.

Rodriguez-Cuevas et al. [26] beschrieben in einer Untersuchung die Fälle einer Klinik in Mexiko-City von 1971-1981. Dabei wurden von den Tumoren 11 % als T1, 8 % als T2, 39 % als T3 und 29 % als T4 klassifiziert. In Mexiko konnte also auch eine Erstvorstellung der Patienten mit relativ fortgeschrittenen Tumoren beobachtet werden. Auch in Hongkong stellte sich die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren vor [23]. Der Anteil an als T1 eingestuften Tumoren betrug nur 4,5 %, als T2 wurden 7,5 % klassifiziert, während 16,6 % als T3 und 71,4 % als T4 eingestuft wurden. Im Gegensatz dazu wurden die Karzinome von Patienten in den USA wesentlich niedriger eingestuft. In der Arbeit aus Colorado von Harris et al. [4] wurden die Tumoren entsprechend der AJC-Klassifikation eingestuft. Die Prozentzahlen der Einstufung der Tumoren waren hier: 42,1 % Stadium I, 19,4 % Stadium II, 19,4 % Stadium III und 18,7 % als Stadium IV. In dieser Arbeit wurden 0,4 % als Carcinoma in situ klassifiziert (Tis). Die Untersuchung von Lang et al. [15] berichtet über die Stadienverteilung der neu diagnostizierten Larynxkarzinome im Münchener Raum von 1978 – 2001 und beschreibt ebenfalls einen hohen Anteil an früh diagnostizierten Tumoren (T1: 39 %; T2: 20 %; T3: 21%; T4: 20%). Noch frühzeitigere Tumorstadien wurden aus Marburg [14] von 1973 – 1987 berichtet (Tis: 18 %; T1: 34%; T2: 24%; T3: 16%; T4: 6%), die dieses Ergebnis auf die öffentliche Gesundheitserziehung, die regional gute Versorgung mit HNO-Fachärzten und die konsequente Durchführung der Mikrolaryngoskopie zurückführten. Alle diese drei Faktoren sind in Kenia nicht ausreichend vorhanden. Weder fand eine öffentliche Aufklärung über die Frühsymptome der Larynxkarzinome statt, noch waren ausreichend Kapazitäten für mikrolaryngoskopische Untersuchungen vorhanden. Auf die Unterversorgung mit HNO-Fachärzten [7] wurde zuvor schon bereits hingewiesen.

Es lässt sich erkennen, dass sich Patienten in Ländern schwächerer wirtschaftlicher Leistungskraft und damit resultierendem schwächeren sozialen Netz, in fortgeschrittenem Tumorstadium in einem Krankenhaus vorstellen, als in Ländern mit besserer sozialer Infrastruktur. In den ärmeren Ländern wiegen nicht nur die Kosten der Behandlung, die aufgebracht werden müssen, schwerer, sondern besonders auch der Ausfall der Arbeitskraft und damit des Verdienstes, von dem nicht selten ganze Familien abhängig sind.

Der Halslymphknotenstatus der Patienten bei Diagnosestellung wird durch die N-Klassifikation des TNM-Systems beschrieben, wobei Anzahl und Größe der befallenen Lymphknoten sowie die Seite in Bezug auf die Lokalisation des Primarius bei der Beurteilung des prätherapeutischen N-Status berücksichtigt werden. Am KNH ist der Lymphknotenstatus

klinisch durch Palpation erhoben worden. Ein Ultraschallgerät zur genaueren apparativen Diagnostik klinisch unauffälliger Halslymphknoten stand nicht zur Verfügung. Dadurch war die Aussagekraft des N-Status im Vergleich zu westlichen Industrienationen wesentlich geringer, in denen der Therapieentscheidung in aller Regel Feststellungen der Lymphknotengröße in Konfiguration und Millimeterangaben vorausgehen. Damit war die Gefahr groß, kleinere Lymphknoten zu übersehen, da die Sensitivität der B-Sonographie oder anderer Schnittbildverfahren deutlich höher als bei der Palpation ist [40]. Es ist bekannt, dass sich mit einer eingetretenen lymphogenen Metastasierung die Prognose der Erkrankung deutlich verschlechtert und sich die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu 50 % reduzieren kann [41].

Insgesamt wurde bei etwa 30 % der eingestuften Tumore ein Lymphknotenbefall beschrieben. Eine ähnliche Häufung wird aus Mexiko mit etwa 26 % beschrieben [26]. Ebenso entspricht dieses dem Ergebnis von Lang et al. [15] aus München (27 %), obwohl die Patienten dieser Untersuchung im Vergleich einen höheren Anteil an T1- und T2 – Befunden erkennen ließen.

Weil der Lymphabfluss der einzelnen Etagen des Kehlkopfes unterschiedlich ist [42], erscheint eine gesonderte Betrachtung der einzelnen Regionen sinnvoll, um eine adäquate Diskussion zur lymphogenen Metastasierung zu führen. Die glottische Region ist relativ spärlich mit Lymphgefäßen versehen [43], so dass Lymphknotenmetastasen seltener und meist erst bei fortgeschrittenen Tumoren auftreten. Kirchner [44] beschrieb 1977 einen Lymphknotenbefall bei Glottiskarzinomen von 4-6 %. In unserer Untersuchung waren 40/54 der Glottiskarzinome als N0, jeweils 5/54 als N1 und N2 und 2/54 als N3 eingestuft worden. In zwei Fällen fehlte eine Einteilung. Dies entspricht einem Lymphknotenbefall von etwa 22 %. Dieses Ergebnis passt zu den im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven größeren Primärtumoren und der relativ späten Vorstellung der Patienten.

Im Gegensatz zur glottischen Region ist das Lymphgefäßsystem der supraglottischen Region wesentlich ausgeprägter, womit eine frühere lymphogene Metastasierung hinreichend Erklärung findet [43]. In der Arbeit von Glanz et al. [14] wird ein Lymphknotenbefall von nur 0,3 % der Glottiskarzinome im Gegensatz zu 28 % bei den supraglottischen Karzinomen beschrieben. Aus diesem Grund wird die Behandlung des N0-Halses bei supraglottischen Karzinomen ausführlich diskutiert. Häufig wird die Neck Dissection empfohlen, um okkulte Lymphknotenmetastasen zu entdecken und zu entfernen [45]. Werner et al. fanden in einer

Untersuchung von 11 Epiglottiskarzinomen eine okkulte Lymphknotenmetastasierung in 5/11 Fällen. Auch in anderen Arbeiten wird eine okkulte Metastasierung von bis zu 50 % beschrieben [46]. In Kenia wurden, wenn überhaupt, nur die laryngektomierten Patienten einer Neck Dissection unterzogen. Doch gerade am KNH, wo der Lymphknotenstatus durch fehlende Möglichkeiten einer Ultraschalluntersuchung oder durch den nur begrenzten Einsatz eines CT teilweise sehr wagen und ungenau bestimmt werden konnte, sollte eine operative Sanierung des Lymphabflußsystems eher in Erwägung gezogen werden, um eine höhere Wahrscheinlichkeit von so genannten späten Lymphknotenmetastasen zu reduzieren und damit eine schlechtere Prognose für die kenianischen Patienten zu vermeiden. In der vorliegenden Untersuchung wurden in ca. 44 % der supraglottischen Karzinome Lymphknotenmetastasen beschrieben. Dies entspricht einem etwa doppelt so häufigen Befall im Vergleich zu den glottischen Tumoren.

Die subglottischen Karzinome sind sehr selten. Bei den 6 subglottischen Tumoren der vorliegenden Datenerhebung war in keinem Fall eine lymphogene Metastasierung klinisch auffällig. Rodriguez-Cuevas et al. [43] haben in Mexiko einen Lymphknotenbefall in 2/9 Fällen beobachtet. Die sechs am KNH beobachteten subglottischen Tumore waren bei Diagnosestellung in relativ fortgeschrittenen Stadien, so dass ein fehlender Lymphknotenmetastasennachweis unwahrscheinlich erscheint, der wegen des vor allem paratrachealen Auftretens am ehesten auf mangelnde diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen sein wird. So muss von dem Vorliegen nicht erkannter, das heißt okkulten Lymphknotenmetastasen ausgegangen werden.

Eine Fernmetastasierung des Larynxkarzinoms erfolgt in erster Linie in die Lunge [23] und kann am sichersten durch eine Computertomographie verifiziert werden. Am KNH standen nur zwei dieser Geräte für das gesamte Klinikum zur Verfügung, von denen ein Gerät defekt war und lokal nicht repariert werden konnte. Eine Sicherung etwaiger Fernmetastasen fand deshalb durch klinische Untersuchung statt. Als Folge konnte in 93/100 der Fälle keine Aussage über eine Fernmetastasierung getroffen werden. In einem Fall ist eine Metastase durch eine Operation bestätigt worden. Aus welcher Indikation diese Operation stattfand, war aus der Akte nicht ersichtlich, doch kann man nach Rücksprache vor Ort am ehesten von einem Zufallsbefund ausgehen. Inwiefern durch eine klinische Untersuchung eine Fernmetastasierung ausgeschlossen werden kann (6/100 der Fälle), bleibt fraglich. Fernmetastasen treten meist spät und in aller Regel nicht ohne vorangegangene lymphogene

Metastasierung auf [47, 48]. Die lymphogene Metastasierung steigt mit der Größe des Primärtumors [49], wodurch in Ländern mit einer erhöhten Anzahl fortgeschrittener Tumoren auch von einem gesteigerten Vorkommen von Fernmetastasen ausgegangen werden muss.

Neben der Lunge werden in absteigender Häufigkeit die Leber, das Zwerchfell, aber auch die Nieren und das knöcherne Skelett befallen [23, 50].

Ist bereits eine Fernmetastasierung eingetreten, so muss die Prognose der Erkrankung als schlecht eingestuft werden. Im Allgemeinen wird dann eine palliative Therapie bevorzugt, um unnötige Leiden durch die Therapie und Kosten zu vermeiden. Diesbezüglich wäre bei den relativ häufig fortgeschrittenen Karzinomen, eine genauere Aussage über Metastasen prätherapeutisch wünschenswert, um die spärlichen medizinischen Ressourcen der Region vor allem dort einzusetzen, wo noch kurative Zielsetzungen erforderlich sind.

Das posttherapeutische, pathologische Staging dient der Prognose der Erkrankung und der posttherapeutischen Qualitätskontrolle, ob die vorangehende Diagnostik treffend gewesen war. Voraussetzung ist die Operation und die nachfolgende pathologische Begutachtung des Präparates. Es wurde jedoch selten die Operation als Therapie angewandt. Ein weiterer Zweck der pathologischen Begutachtung ist die Beurteilung bezüglich einer Kapselruptur bei Lymphknotenbefall und einer Lymphangiosis carcinomatosa, um die Entscheidung über eine postoperative Strahlentherapie und die Prognoseeinschätzung zu vereinfachen. Eine pathologische Begutachtung der Operationspräparate hinsichtlich einer Kapselruptur oder einer Lymphangiosis carcinomatosa wurde in Nairobi bei den untersuchten Fällen nicht durchgeführt.

Am KNH wurde eine posttherapeutische Beurteilung nur sehr sporadisch vorgenommen und dann nur im Sinne einer Erfolgskontrolle der Strahlentherapie. Eine systematische histologische Begutachtung der Neck-dissectionpräparate, war in keiner Akte zu finden. Die Tumorpräparate wurden nur daraufhin untersucht, ob die Resektionskanten in gesundem Gewebe lagen.

Am KNH wurde nur einmal ein Zweitkarzinom, das den Ösophagus befallen hatte, festgestellt. Es ist jedoch sicherlich von einer größeren Anzahl auszugehen. In etwa 15 % kommt es zu einem Zweitkarzinom, das entweder zeitgleich (synchron) oder im weiteren

Verlauf auftreten kann [15, 47]. Beträgt die Zeitspanne zwischen Abschluß der Therapie und Auftreten eines Zweitkarzinoms länger als 6 Monate, so spricht man von einem metachronen Zweitkarzinom [51]. Zweitkarzinome im Bereich der Lunge oder des Ösophagus haben gegenüber Zweitkarzinomen im oberen HNO-Bereich eine meist schlechtere Prognose [52].

Die geringe Anzahl metachroner Zweitkarzinome in Kenia beruht vermutlich auf den sehr geringen und unregelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen, auf die später noch genauer eingegangen wird. Durch die unzureichende Möglichkeit einer suffizienten Nachsorge der onkologischen Patienten werden am KNH fast nur zeitgleich aufgetretene, das heißt synchrone Zweitkarzinome, nicht jedoch später gewachsene Zweitkarzinome erkannt. Dieses trifft auch auf den einen Fall zu, bei dem zeitgleich ein Befall des unteren Ösophagus beschrieben wurde. In der Arbeit von Rodriguez et al. [26] wurde ein solcher synchroner Tumorbefall in 4,5 % der Fälle beschrieben. Marchetta et al. [53] beschrieben ein Auftreten von Zweitkarzinomen bei Larynxkarzinomen von 9,5 % in einer Klinik in New York, USA.

5.3 Therapie des Larynxkarzinoms

Als Therapieoptionen stehen im Allgemeinen drei Methoden zur Verfügung. Die Operation, die Chemotherapie und die Strahlentherapie, die, als primäre Therapie eingesetzt, durch Kombination mit der Chemotherapie häufig als so genannte Radiochemotherapie eingesetzt wird. Die Chemotherapie alleine wird zur Primärtherapie auch in anderen Ländern in aller Regel nicht eingesetzt, doch bekommt sie in der palliativen Therapie eine Bedeutung [54]. Auf die Chemotherapie, auch als Kombinationstherapie, wurde im KNH komplett verzichtet. Dies hatte nach Rücksprache vor Ort finanzielle Gründe. Die teuren Medikamente waren schwer bezahlbar. Insgesamt waren Medikamente rar, so mussten beispielsweise viele Patienten, die an Malaria litten, die entsprechende Arznei selbst bezahlen. Diese Selbstfinanzierung ist bei den vergleichsweise teureren Chemotherapeutika jedoch nicht durchführbar gewesen.

Der Anteil an am KNH gar nicht therapierten Patienten ist mit 21 % sehr hoch. Die Tumoren dieser Patienten waren in 19/21 Fällen gemäß der TNM-Klassifikation eingestuft worden. Nach dieser Klassifikation waren 16/19 Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium erkrankt. Bei 2/19 Patienten war der Tumor nicht zu beurteilen, was entweder auch für einen sehr großen Tumor spricht, oder dafür, dass der Patient sich nicht wieder zur Panendoskopie

vorge stellt hat. Nur in einem Fall eines T1-Glottiskarzinoms wurde ein Patient in einem Frühstadium nicht behandelt. Dieser Umstand kann wahrscheinlich auf die fehlende Compliance des Patienten zurückgeführt werden. Die großen Tumore, die als inoperabel galten, wurden durch das Fehlen einer möglichen Chemotherapie nicht weiter behandelt, wobei die Strahlentherapie in diesen nicht vorbehandelten Situationen nach wie vor eine erste Behandlungsoption darstellt. In den Ländern mit besseren finanziellen Möglichkeiten, so in Europa oder den USA wird in diesen Fällen bei nur palliativer Möglichkeit eine Chemotherapie empfohlen [5]. Auffallend war, dass bei der relativ großen Anzahl an ausgedehnten inoperablen Tumoren kein Versuch der Strahlentherapie unternommen wurde. Der Grund lag auch hier an der spärlichen Ausstattung. Es gab zwei Bestrahlungseinheiten in der Abteilung für Strahlentherapie, die jedoch für nahezu ganz Kenia ausreichen mussten, weil aus fast allen anderen Krankenhäusern die Patienten zur ambulanten Bestrahlung an das KNH überwiesen wurden. Dabei war die Infrastruktur denkbar schlecht, so konnten die Geräte nicht durch eigenes Personal gewartet werden. Das entsprechende Personal musste aus Kanada angefordert werden.

Die vorgenannten Ausführungen sollen natürlich nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Strahlentherapie am KNH am meisten favorisiert und unabhängig von Lokalisation und Größe des Larynxkarzinoms am häufigsten als primäre Therapie angewandt wurde. Lediglich größere Karzinome der Glottis wurden bei 19 % der Patienten primär operiert. In anderen Studien ist bei fortgeschritteneren Tumorstadien die Operation als erfolgversprechendere Methode beschrieben worden [5, 54, 55], gerade bei Tumoren der supraglottischen Region [43]. Eine Operation setzt jedoch auch immer die Resektabilität des Tumors und die Operabilität des Patienten voraus. Aus den Akten war nicht ersichtlich, weshalb so häufig auf eine Operation in dem Patientengut mit weiter fortgeschritteneren Tumoren verzichtet wurde, doch erschienen die Patienten häufig mit so ausgedehnten Karzinomen, dass eine Resektabilität fraglich möglich schien. Bei Tumoren im Anfangsstadium können sowohl durch eine primäre Strahlentherapie, als auch durch eine Operation befriedigende stimmerhaltene Ergebnisse erzielt werden. Im englischen Sprachraum wird dabei die primäre Strahlentherapie genauso bevorzugt [56, 57], wie in Mexiko [26], während im deutschen Sprachraum eher primär operiert wird [14], doch wird die Therapie in Abhängigkeit vom Tumorausmaß festgelegt, so dass beide Therapien als primäre Verfahren zur Anwendung kommen.

Die Strahlentherapie begann im Mittel 78 Tage nach der Diagnosestellung, doch war die Wartezeit sehr variabel und reichte von 6 Tagen bis zu über einem Jahr. Diese überaus lange Zeitspanne wird jedoch wahrscheinlich durch den Patienten verursacht gewesen sein, denn 75 % der Patienten hatten nach 111 Tagen mit der Therapie begonnen. Die meisten Patienten hatten zwischen dem 25sten und 50sten Tag nach Diagnosestellung die Behandlung angefangen. In England beschrieben Jones et al. [27] eine Wartezeit von 10,3 Wochen von dem Erhalt des histologischen Ergebnisses bis zum Beginn der Strahlentherapie. Dieses ist im Vergleich zu den kenianischen Ergebnissen eine längere Zeitspanne und spricht für die gute Organisation am KNH, da auch Arbeiten aus anderen Ländern die Ergebnisse von Jones bestätigen [27].

Es wurde am KNH mit Kobalt-60 bestrahlt. Dies entspricht der allgemein gängigen Behandlungsstrategie [5, 14, 26]. Die Behandlungsdosis liegt bei einer Gesamtdosis von 60 – 70 Gy [5, 14, 55], die fraktioniert über einen Zeitraum von 6 – 7 Wochen appliziert wird. Dieses Therapieziel wurde auch im KNH angestrebt. Das Lymphabflussgebiet wurde mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Die Quote der nicht beendeten Bestrahlungstherapien lag mit 14,5 % deutlich über den Abbrecherquoten anderer Untersuchungen, die bei ungefähr 5,5 % lagen [26,55]. Die Therapie wurde in den meisten Fällen ambulant durchgeführt. Es ließ sich nicht erkennen aus welchen Gründen die Therapie abgebrochen wurde. Möglich sind neben den finanziellen Gegebenheiten in Einzelfällen auch der Tod des Patienten, der dem KNH nicht mitgeteilt worden war.

Die Dauer der Strahlentherapie betrug bei der Bestrahlung des Primarius zwischen sechs und sieben Wochen. Am KNH gab es eine Häufung der Therapiedauer von drei bis vier Wochen und von sechs bis acht Wochen. Die dazwischen liegenden Therapiedauern werden durch die Therapieabbrecher bedingt. Verzögerungen ergaben sich vor allem durch die Wartung der Systeme, die nicht vom am Ort vorhandenen Personal durchgeführt werden konnte. So musste nach dem Ausfall eines Gerätes zumeist sechs Wochen auf einen Mechaniker aus Kanada gewartet werden. Es gab aber auch Gründe, die ebenso in industrialisierten Ländern vorkommen, wie z.B. strahlenbedingte Erkrankungen, die zu einem Pausieren der Therapie zwangen.

Die Bestrahlung des Lymphabflusses wurde mit der gleichen Dosis, mit der auch der Primärtumor bestrahlt wurde, therapiert. In der Literatur wird eine Gesamtdosis von 50 Gy als

ausreichend erachtet [5,55]. Die Bestrahlung erfolgte nur bei klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen. Eine Bestrahlung des N0 – Halses, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird [58], erfolgte nicht.

Eine postoperative Bestrahlung des Operationsgebietes erfolgte bei jedem primär operierten Patienten. Eine Bestrahlung des Lymphabflussgebietes erfolgte bei diesen Patienten nicht, da bei ihnen keine vergrößerten Lymphknoten festgestellt wurden. Dieses Therapieschema wurde auch von Rodriguez et al. [26] durch deren Ergebnisse als zurzeit effektivste Therapie unterstützt und ebenfalls in Deutschland [14] angewandt. Momentan wird in Studien ein weiteres Therapiekonzept mit einer akkzelerierten Radiochemotherapie und posttherapeutischer Neck Dissection erprobt. Dabei wird die Bestrahlung primär inoperabler Pharynx- und Larynxkarzinome in Kombination mit einem Chemotherapeutikum in kurzen Intervallen appliziert. Nach Abschluss dieser Therapie erfolgt im Intervall von etwa 6 Wochen eine Neck Dissection zur Ausräumung etwaiger vitaler Lymphknotenmetastasen. Eine solche Studie wird aktuell in Deutschland als sogenannte HART-Studie durchgeführt. Ein solches Therapiekonzept ist in Kenia aus oben genannten Gründen jedoch momentan nicht durchführbar.

Die Tracheotomie wurde in Kenia bei 81 % der Patienten durchgeführt. Dabei wurden ab einer als T2 eingestuften Tumorgroße mehr als 80 % der Patienten tracheotomiert, während Patienten mit kleineren Tumoren nicht tracheotomiert wurden. In einer früheren Studie aus Kenia berichtete Oburra [29] von 57,8 % prätherapeutischen Nottracheotomien bei Larynxkarzinomen, dabei war nicht ersichtlich, wie viele Patienten noch während der Therapie mit einem Tracheostoma versorgt werden mussten. In Mexiko mussten 26 % der Patienten prätherapeutisch tracheotomiert werden [26] und auch in dieser Studie wird keine Aussage über die Entwicklung einer Dyspnoe während der Therapie getroffen, doch wurde die bessere Prognose von Patienten, bei denen noch keine respiratorische Insuffizienz aufgetreten war, statistisch belegt. Dieser Anteil an Patienten mit einer Tracheotomie vor Behandlung war in Frankreich ähnlich [59].

Eine prätherapeutische Tracheotomie geht mit einem erhöhten Risiko einher, ein Rezidiv im Bereich des Tracheostomas zu entwickeln [60]. Als wichtigster weiterer Risikofaktor für ein Stomarezidiv gilt ein subglottisch gewachsener Primärtumor. Die Prognose der Patienten mit einem solchen Rezidiv ist sehr schlecht und abhängig davon, ob das Rezidiv oberhalb oder

unterhalb des Tracheostomas gewachsen ist. So wurde über eine Zweijahresüberlebensrate von 45 % nach chirurgischer Therapie bei oberhalb des Tracheostomas gelegenen Rezidiven und 9 % bei unterhalb des Tracheostomas gelegenen Rezidiven berichtet [61]. Nach Bestrahlung eines Rezidivs überlebte posttherapeutisch kein Patient zwei weitere Jahre [52]. Da in Kenia zudem wenige Operationsmöglichkeiten bestehen, bedeutet ein peristomales Tumorrezidiv eine infauste Prognose für den Patienten.

In Kenia wurden mehr als 80 % der an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten prätherapeutisch tracheotomiert und damit einem erhöhten Risiko, an einem Stomarezidiv zu erkranken, ausgesetzt. Bei der dann sehr schlechten Prognose der Patienten sollte über andere Wege, eine prätherapeutische respiratorische Insuffizienz zu behandeln, diskutiert werden. In mit Lasersystem ausgestatteten Kliniken findet aus diesem Grund bei eingetretener Luftnot, wenn möglich, ein laserchirurgisches Debulking, das heißt eine Verkleinerung der Tumormasse, statt, um eine Tracheotomie bei eventuell noch anstehender Laryngektomie zu vermeiden.

Am KNH sind 10/100 Patienten primär operiert worden. Von diesen Patienten sind 9 präoperativ und ein Patient intraoperativ tracheotomiert worden. Wie schon oben erwähnt sinkt die Prognose des Patienten, sollte eine Tracheotomie schon präoperativ notwendig werden [26]. Es wurden am KNH nur Laryngektomien durchgeführt. Teillaryngektomien wurden nicht ausgeführt. Der Anteil an primär operierten Patienten erscheint im Vergleich zu anderen Arbeiten sehr gering, ist jedoch auch von den jeweiligen Affinitäten, wie man kleinere Tumoren behandelt, abhängig. Am KNH wurde, wie schon erwähnt, die Radiatio bevorzugt. Der Anteil an kleineren Tumoren war aber sehr gering, so dass sich die Frage stellt, warum so wenig Patienten operiert wurden. In Mexiko, zum Vergleich ein Land mit einer relativ hohen Anzahl an weiter fortgeschrittenen Tumoren, wurden 63 % der Patienten operiert, davon waren 95 % Laryngektomien. Zu den Gründen könnte neben den schlechten Ausrüstungen und Kapazitäten, auch der Umstand zählen, dass die Fachärzte neben dem KNH auch ihre Privatpraxis führten, mit der sie ihr Einkommen bestritten. So gilt die finanzielle Motivation bei dem geringen Grundgehalt nach Rücksprache mit den Einheimischen als teilweise gering.

Andere Ergebnisse aus Afrika waren ebenso niedrig, was den Anteil operierter Patienten betrifft. In Togo wurden bei einem Anteil von großen Tumoren (T3/T4) von über 78 % nur 36

% der Patienten operiert [39]. In Deutschland wird wesentlich differenzierter und häufig organerhaltend operiert, um eine möglichst optimale Funktionserhaltung des Kehlkopfes zu gewährleisten. Hier führte Kleinsasser [14] nur 20 % der Patienten einer Strahlentherapie zu und operierte 80 % der Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen. Die Teilresektionen wurden jedoch nur bis zu einem Tumorstadium T2 durchgeführt. Bei größeren Tumoren wurde auch die Laryngektomie favorisiert. Bemerkenswert war, dass in Kenia nur Patienten operiert wurden, bei denen sich klinisch kein Hinweis für eine Lymphknotenmetastasierung fand, ein Umstand, der bei fortgeschrittenem Primärtumor die Indikationsstellung zur Operation weiter negativ beeinflusst haben könnte.

Die Wartezeit von der Diagnosestellung bis zur Operation betrug im Mittel 36 Tage. Zu einem entsprechenden Ergebnis kam eine Untersuchung aus England [27]. Eine Verkürzung der Wartezeit könnte durch mehr ausgebildete HNO-Fachärzte und damit verbundenen vermehrten Operationskapazitäten erreicht werden.

Eine Neck Dissection ist nur einmal, als einseitig radikale, in Kombination mit einer Laryngektomie durchgeführt worden. Dieses erscheint bei einem, wenn auch nur klinisch gesicherten, Anteil von 28/100 Patienten mit positivem Lymphknotenbefund als auffallend wenig, auch wenn diese Patienten bestrahlt wurden. Rodriguez et al. [26] empfehlen sogar jeden Patienten mit positivem Lymphknotenbefund vor einer eventuellen Radiotherapie, einer Neck Dissection zu unterziehen. Dazu wird weiterhin die Neck Dissection bei klinischen „N0-Hälsen“ kontrovers diskutiert. So wird vereinzelt ab einer als T2 eingestuften Tumorgröße eine selektive Neck Dissection ipsilateral oder auch beidseitig favorisiert [5, 43], um eine diagnostisch nicht entdeckte lymphogene Metastasierung, die Spriano et al. [62] in etwa 12 % fanden, nicht zu übergehen. In der Arbeit von Glanz et al. [14] beschrieben die Autoren bei Patienten mit einem als T2 oder T3 klassifizierten Tumor und einem N0-Hals nach Laryngektomie ein postoperatives Auftreten von Lymphknotenmetastasen von 20 bzw. 25 %, die an den Folgen des Tumors in über 90 % der Fälle verstarben. Dies zeigt zum einen den hohen Anteil an okkultem Lymphknotenbefall, zum anderen aber auch die schlechte Prognose dieser Patienten. Aus diesem Grunde wurde eine elektive Neck Dissection bei größeren Tumoren empfohlen. Bedenkt man zudem, dass die Beurteilung des Lymphknotenstatus nur durch Palpation festgelegt wurde, liegt der Verdacht nahe, dass ein Teil der Patienten mit einer okkulten Metastasierung entlassen wurde. Die großen Tumore und die damit häufigere

lymphogene Metastasierung [30,31] lassen die Therapie des Lymphabflusses am KNH als unzureichend erscheinen.

Eine antibiotische perioperative Abdeckung erfolgte in 8/10 Fällen für durchschnittlich etwa 10 Tage. Dies zeigt das Bewusstsein der Ärzte der Notwendigkeit dieser Medikation, doch ist die medikamentöse Versorgung des KNH aus Kostengründen nicht ausreichend. Dieser Umstand erklärt auch, dass man sich am KNH nicht an ein Antibiotikum gehalten hat, sondern das geben musste, welches verfügbar war. So wurden bei den 8 Patienten vier verschiedene Antibiotikatherapien durchgeführt. Diese Annahme bestätigte sich durch die Aussage von Prof. Oburra.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Rahmen der Operation schwankte zum Teil erheblich. Sie reichte bis zu 180 Tagen. Dieser laryngektomierte Patient litt an einem als T3 klassifizierten Tumor der Glottis und Supraglottis. Eine postoperative Komplikation wurde nicht notiert, ist allerdings anzunehmen. Der Mittelwert der Aufenthaltsdauer lag bei etwa 77 Tagen. Es bleibt fraglich, wodurch diese langen Liegedauern zustande kamen. Gründe waren sicherlich die fehlenden Möglichkeiten einer Anschlussbehandlung sowie die Versorgung des Tracheostomas außerhalb der Klinik. Weitere Gründe lagen in der fehlenden Finanzierbarkeit, ein Umstand, der primär widersprüchlich erscheint, doch gab es Situationen, in denen Patienten erst nach Begleichung der entstandenen Kosten entlassen werden konnten.

Nach einer primären Strahlentherapie wurden vier Patienten im weiteren Verlauf laryngektomiert. Dabei handelte es sich um drei Glottiskarzinome und um einen supraglottischen Tumor, dreimal als T3N0 und einmal als T2N1 klassifiziert. Die Strahlentherapie scheint bei diesen Karzinomen nicht so effizient wie die operative Therapie zu sein. Bogeart et al. [63] berichteten von einer Fünf-Jahres-Überlebenszeit von etwa 65 % bei durch Bestrahlung therapierten Patienten. Glanz et al. [14] beschrieben bei einer vor allem operativ durchgeführten Therapie eine Fünf-Jahres-Überlebenszeit von etwa 75 %. Sollte eine Radiatio als Therapie versagen, so empfehlen auch andere Autoren die Laryngektomie als letzte Therapieoption [47,58].

In drei von vierzehn Fällen kam es zu einer postoperativen Komplikation in Form von Wundheilungsstörungen oder einer pharyngokutanen Fistel (entspricht ungefähr 15 %). Die Inzidenz der pharyngokutanen Fistel nach Laryngektomie wird in der Literatur

unterschiedlich von 7,6 % bis zu 50 % beschrieben [64]. In der Türkei ist eine Rate dieser Komplikation von 12,5 % beobachtet worden. Damit scheint das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung mit dem anderer Autoren ähnlich.

Der Behandlungserfolg war bei einem sehr großen Anteil der Patienten (80 %) nicht ersichtlich, weil der Status bei Datenerhebung nicht bekannt war. Dadurch ließ sich keine verlässliche Aussage über die Effektivität der Behandlung und die Überlebensrate in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Tumorgroße treffen. In einer Arbeit aus Deutschland wurde eine Gesamtüberlebensrate für Larynxkarzinome, unabhängig von der Tumorgroße und Lymphknotenbeteiligung, nach fünf Jahren von 57 % und nach 10 Jahren von 39 % festgestellt [15]. Gründe für die geringe Rückmeldung und schlechte Compliance bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen der Patienten sind zum einen wieder die im Allgemeinen schlechte finanzielle Situation der Kenianer, zum anderen die verbreitete Einstellung des Patienten, man bräuchte nicht zum Arzt zu gehen, wenn man keine Beschwerden hätte.

Bei 16 % der Patienten war es zu einem Rezidiv gekommen. Von diesen Patienten war der Status bei Datenerhebung nicht immer bekannt, so dass keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob der Patient an dem Residuum verstorben war. Diese Rezidivrate ist im Vergleich zu einer Arbeit aus Mexiko [26], die eine Rezidivrate von 34,7 % beschrieb, deutlich geringer. Haas et al. [65] haben über einen Zeitraum von 10 Jahren eine Rezidiv- bzw. Zweitmalignomrate von 28 % beobachtet. Grundsätzlich ist allerdings anzumerken, dass die für Kenia ermittelten Zahlen zur Rezidivhäufigkeit bestenfalls als der Mindestwert eingeschätzt werden können, da die Information zum posttherapeutischen Verlauf sehr eingeschränkt war. So waren bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen bei 20 % der Patienten keine Akteneinträge gemacht worden. Bei einem Viertel der Patienten war auf eine Wiedervorstellung verzichtet worden. Die nicht wieder einbestellten Patienten litten an verschieden großen Tumoren, so dass man nicht davon ausgehen kann, dass man aufgrund einer aussichtslosen Prognose auf die Nachsorge verzichtete. Patienten mit erneutem Tumorwachstum haben eine schlechte Prognose [66]. So ist es noch wichtiger, diese erneuten Erkrankungen früh zu diagnostizieren, weswegen das Ausbleiben der Nachsorge ungünstig für die Patienten ist.

Der erste Wiedereinbestellungstermin wurde meistens 4 Wochen nach Behandlungsende gewählt. Dieses entspricht der gängigen Praxis. Trotzdem gab es eine große

Schwankungsbreite, so dass in einem Fall erst nach einem halben Jahr die erste Kontrolle erfolgte. Hier wäre ein genaues Konzept wünschenswert, um genauere Ergebnisse in Hinblick auf die Notwendigkeit einer früheren oder späteren ersten Nachsorgeuntersuchung zu erlangen. Eingeschränkt bleibt die Durchsetzbarkeit des Konzeptes allerdings durch die meist desolate finanzielle Situation der Patienten, die einer längeren Anreise zur Nachsorgeuntersuchung entgegensteht. Hier muss verstärkt werden, dass die Disriktärzte oder auch sogenannte Paramedicals in einfache Nachsorge- und Dokumentationsprogramme eingebunden werden.

Der Zeitraum über den das Follow-up erfolgte, war sehr unterschiedlich. Dieser Umstand lag nicht an den fehlenden Einbestellungen, sondern vielmehr an dem Abbruch der Kontrollen durch den Patienten aus schon mehrfach erwähnten Gründen. Diese unterschiedlich langen Nachsorgezeiträume sind auch aus anderen Ländern der dritten Welt, z.B. Indien [58] bekannt. Der längste Nachsorgezeitraum dauerte länger als vier Jahre. Bei Larynxkarzinomen tritt erneutes Tumorwachstum (Rezidiv, Auftreten von Lymphknotenmetastasen, Zweitkarzinom) am häufigsten innerhalb der ersten zwei Jahre auf [67, 68], so dass innerhalb dieser Zeit eine kontrollierte Nachsorge erfolgen sollte. Eine erstmalige Wiedereinbestellung nach 6 Monaten erscheint ein wenig spät, da der Lymphabfluss teilweise nicht adäquat behandelt wurde. In einer deutschen Untersuchung von Haas et al. [65] trat bei 25 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre ein erneuter Tumor auf, während in den weiteren 5 Jahren nur bei weiteren 3 % der Patienten ein erneutes Tumorwachstum aufgetreten war. Da für die regelmäßige Nachsorge viel Kapital und Kapazitäten notwendig sind, die in Kenia nur unzureichend vorhanden sind, sollte die Nachsorge über fünf Jahre erfolgen.

Die Diagnostik und Therapie des Larynxkarzinoms in Kenia kann trotz guter Ansätze, zum Beispiel in der Strahlentherapie, noch deutlich verbessert werden. Da die Patienten erst spät eine Therapie beginnen, erscheint ein erster Ansatzpunkt, die Bevölkerung über Frühsymptome besser zu unterrichten und ein verbessertes Gesundheitsbewusstsein zu erzeugen. Des Weiteren müssen in gleicher Weise vermehrt Anlaufstationen für Patienten bei bemerkten Symptomen eingerichtet werden, um die Verzögerungen bis zur Diagnosestellung zu verkürzen. Es erscheint jedoch unrealistisch, dass in naher Zukunft deutlich mehr Ärzte in Kenia zur Verfügung stehen werden. Hier könnte die vermehrte Ausbildung von medizinischem Hilfspersonal, das über typische Risikofaktoren und Symptome informiert,

einfachere Untersuchungstechniken beherrscht und gegebenenfalls die Überweisung in größere Zentren veranlasst, hilfreich sein [7].

Eine Verbesserung der Therapie kann, wie oben erwähnt durch die Anschaffung eines Lasersystems zur Vermeidung der präoperativen Tracheotomien erfolgen. Das notwendige intensive laserchirurgische Training der Ärzteschaft ist bereits über die Kooperation mit Marburg eingeleitet. Weitere Optimierungen in der Therapie sind auch von einer besseren Ausstattung der HNO-Kliniken mit Personal und Ausrüstung abhängig.

Zur Verbesserung der Nachsorge muss mehr Personal vor allem in den verschiedenen Regionen des Landes eingesetzt werden, um die Belastungen der Patienten durch weite Reisewege zu verringern und damit die Compliance der Patienten zu verbessern. Hier wäre der Einsatz von medizinischem Hilfspersonal ebenfalls denkbar.

6. Zusammenfassung

Bei der Analyse der Behandlung des Larynxkarzinoms in dem zur so genannten dritten Welt gerechneten Kenia zeigte sich eine mit anderen Staaten vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem starken Übergewicht der männlichen Patienten und einem Haupterkrankungsgipfel im Lebensalter von 50 – 70 Jahren.

Der Primärtumor war mit 54 % überwiegend in der glottischen Region der Patienten zu erkennen, bei einem, im internationalen Vergleich, deutlich erhöhten Anteil von 46 % an über eine Kehlkopfregion hinausreichenden Karzinomen. Die Histologie der Tumore ergab zu 98 % ein Plattenepithelkarzinom, dessen Differenzierungsgrad bei glottisch lokalisierten Karzinomen zu 46 % gut, bei supraglottisch imponierenden Karzinomen nur zu 17 % gut differenziert war.

Im Vergleich zu den hoch entwickelten Industrienationen stellten sich die Patienten mit ihren Larynxkarzinomen in einem deutlich späteren Tumorstadium vor. Der Anteil an als T3 und T4 klassifizierten Karzinomen war mit etwa 81 % deutlich höher als in entsprechenden Untersuchungen aus Deutschland oder den USA, in denen etwa 40 % der Patienten an einem fortgeschrittenerem Tumor des Kehlkopfes bei Erstvorstellung erkrankt waren. Obwohl dieser Umstand einen ebenfalls vermehrten Lymphknotenbefall erwarten ließ, konnte dieser nicht festgestellt werden. Eine lymphogene Metastasierung wurde in ca. 30 % der Fälle beschrieben. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Beurteilung des Lymphknotenstatus durch das Fehlen eines Ultraschallgerätes und der seltenen postoperativen Aufarbeitung eines Neck-Dissection-Präparates, ungenau gewesen ist. Eine Beurteilung einer etwaigen Fernmetastasierung konnte durch die unzureichenden Kapazitäten für eine Computertomographie in nahezu allen Fällen nicht erfolgen.

Der hohe Anteil an Patienten mit weit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen in Kenia lässt sich zu einem gewissen Teil auch durch die verschiedenen Verzögerungen bis zur Einleitung der Therapie erklären. So war die Symptomtoleranz in Kenia mit durchschnittlich 60 Wochen mehr als doppelt so lang wie in Industrienationen. Dieses kann auf die schlechte Aufklärung über Frühsymptome der Erkrankung und dessen möglichst frühzeitige Behandlungsbedürftigkeit zurückgeführt werden. Ein weiterer Grund ist sicherlich die schlechte finanzielle Situation der meisten Kenianer, die von einer Vorstellung am KNH

durch die Kosten einer Reise nach Nairobi, die Behandlungsgebühr oder den Verlust der eigenen Arbeitskraft abgeschreckt wurden.

Weitere Verzögerungen bis zur Diagnosestellung entstanden durch die geringe Anzahl an HNO-Ärzten, so dass zuerst eine meist inadäquate Behandlung bei Ärzten anderer Fachrichtungen erfolgte, bis bei Erfolglosigkeit der Therapie eine Überweisung zum Spezialisten veranlasst wurde. Verzögerungen am KNH waren zudem durch die im Vergleich zum Patientenaufkommen zu geringe Ausstattung mit Personal und Material zu erklären. So dauerte die histologische Aufarbeitung eines Präparates im Mittel 16 Tage.

Die Strahlentherapie wurde bei 69 % der Patienten als Therapie der Wahl des Kehlkopfkarzinoms favorisiert, während nur 10 % der Patienten primär operiert wurden. Auffallend war der hohe Anteil von 21 % nicht therapierter Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium im KNH vorstellten.

Die Strahlentherapie wurde in gleicher Weise wie in den Industrienationen durchgeführt. Einzig war die Wartezeit bis zum Beginn der Therapie in manchen Fällen sehr lang. Dieses wurde mit der Unterversorgung mit Bestrahlungseinheiten begründet. Eine bessere Ausstattung, ganz besonders aber eine verbesserte Wartungssituation könnte an dieser Stelle eine Verbesserung der Patientenversorgung ermöglichen.

Die Operation wurde nur bei Indikation zur Laryngektomie durchgeführt. Dieses erklärt zum Teil den geringen Anteil an Operationen überhaupt, da die Indikation zur Laryngektomie streng gestellt werden muss, stellt sie doch einen erheblichen Eingriff in die Lebensqualität dar. Trotzdem waren 9/10 der laryngektomierten Patienten schon vor Therapiebeginn respiratorisch insuffizient geworden, so dass eine prätherapeutische Tracheotomie erfolgt war. Dieser Umstand geht mit einer sinkenden Prognose einher, da die Rate eines so genannten Rezidivs am Tracheostoma durch eine vorausgegangene Tracheotomie steigt. Weiterhin wurde, obwohl bei 28/100 Patienten ein Lymphknotenbefall festgestellt wurde, nur einmal eine Neck Dissection durchgeführt. Der klinisch unauffällige Halslymphknotenstatus wurde grundsätzlich nicht im Sinne zum Beispiel einer selektiven Neck Dissection hinterfragt. Im Vergleich zu anderen, auch schlechter ausgestatteten Ländern ist dieses eine sehr geringe Operationsquote, die durch fehlende Operationskapazitäten aber auch durch fehlende

finanzielle Mittel zur Bezahlung chirurgisch ausreichend ausgebildeter HNO-Ärzte, und damit deren Motivation, mit erklärt werden kann.

Auf eine Chemotherapie wurde bei der Behandlung des Larynxkarzinoms, wahrscheinlich ebenfalls aus finanziellen Gründen, komplett verzichtet.

Eine Aussage über den Therapieerfolg und die Rezidivquote konnte nicht verlässlich getroffen werden, weil bei dem weitaus größten Anteil der posttherapeutische Verlauf der Patienten bei Datenerhebung unbekannt war.

Die Nachsorgeuntersuchungen begannen in der Regel vier Wochen nach Therapieende, wurden jedoch durch die fehlende Compliance der Patienten aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt oder im Rahmen weiterer Untersuchungen abgebrochen.

Abschließend lässt sich die Aussage treffen, dass durch eine bessere Infrastruktur mit medizinischem Personal und entsprechenden Geräten eine Verbesserung von Diagnostik und Therapie des Larynxkarzinoms in Kenia möglich erscheint. Gleichzeitig ist es aber unabdingbar, die Verzögerungen bis zum Therapiebeginn zu verkürzen. Dieses könnte durch eine optimierte Aufklärung über Frühsymptome (Heiserkeit, Fremdkörpergefühl etc.), vorzunehmen durch speziell unterwiesenes medizinisches Hilfspersonal, erreicht werden. Motivierende Unterweisungen des Pflegepersonals können die prä- und postoperative Dokumentation weiter verbessern helfen, eine Maßnahme, die besonders vor dem Hintergrund der Qualitätskontrolle sehr bedeutsam ist und zunehmend sein wird.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Major R H. A history of medicine, Vol. 1. Charles C. Thomas Verlag 1945.
- (2) Kernan J D. Manuel Garcia: The artist and scientist. Bull NY Acad Med 1956; 32: 603-611.
- (3) Rafferty M A, Fenton J E, Jones A S. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol 2001; 26: 442-446.
- (4) Harris J A, Meyers A D, Smith C. Laryngeal Cancer in Colorado. Head Neck 1993; 15: 398-404
- (5) Swoboda H, Denk D M. Diagnosis and therapy for laryngeal cancer. Der Radiologe 1998; 38: 83-92.
- (6) Battara M. Der Fischer Weltalmanach. Fischer, Stuttgart; 2002
- (7) Oburra H O, Lieser M, Dünne A A, Werner J A. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Kenia – Auswirkungen demographischer Parameter. Laryngorhinootologie 2002; 81: 357-364
- (8) Springorum H R. Retrospektive Analyse zum onkologischen Patientengut (1992 – 2001) der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik im Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenia. Medizinische Dissertation, Marburg (eingereicht)
- (9) Parkin D M, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606
- (10) Tuyns A J, Esteve J, Raymond L. Cancer of the larynx/hypopharynx, alcohol and tobacco. Int J Cancer 1988; 41: 483-491
- (11) Hedberg K, Vaughan T L, White E. Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (US). Cancer Causes Control 1994; 5: 3-8
- (12) Flanders W D, Rothman K J. Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. Am J Epidemiol 1982; 115: 371-379
- (13) Zatonski W, Becker H, Lissowska J. Tobacco, alcohol, and diet in the aetiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. Cancer Causes Control 1991; 2: 3-11
- (14) Glanz H, Kimmich T, Eichhorn T, Kleinsasser O. Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfkarcinomen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg. HNO 1989 Jan; 37: 1-10.
- (15) Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt M K, Schwenzer K, Sautier W, Chucholowski M, Eckel R, Faas I, Wilmes E, Ehrenfeld M, Arnold W,

- Kastenbauer E, Hölzel D. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Laryngorhinootologie* 2002; 81: 499-508.
- (16) Cachin Y, Richard J, Eschwege F, Micheau C. *Les Cancers du Larynx*. Paris : Masson, 1979 : 63.
 - (17) National Board of Health and Welfare. *The cancer registry. Cancer incidence in Sweden*, Stockholm, 1967.
 - (18) *Cancer incidence in five continents*. International Union against Cancer, Moscow, 1966.
 - (19) Habermann W, Berghold A, DeVaney T T J, Friedrich G. Carcinoma of the larynx: Predictors of diagnostic delay. *Laryngoscope* 2001; 111: 653-656.
 - (20) *Cancer Statistics*. American Cancer Society. CA 1988; 38: 14.
 - (21) Martinez P I. Cancer laryngeal. Estudio de 307 casos. *Rev Cub Oncol*. 1985; 1:35.
 - (22) Iwamoto H. An epidemiological study of laryngeal cancer in Japan. *Laryngoscope* 1975; 85: 1162-1172.
 - (23) Lam K Y, Yuen A P W. Cancer of the larynx in Hong Kong: a clinical-pathological study. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 166-170.
 - (24) Lilly-Tariah O B, Ukoli C O, Nwana E J. Cancer of the larynx in black Africans in Jos Nigeria. *Centr Afr J Med* 1999; 45: 40-42.
 - (25) Diouf R, Diallo B K, Tall A, Ndiaye I C, Kpemissi E, Dangou J M, Diop E M. Cancers of the larynx: What therapeutic strategy to use in Senegal? *Dakar Med* 1999; 44: 215-218.
 - (26) Rodriguez-Cuevas S, Labastida S. Cancer of the Larynx in Mexico: Review of 357 Cases. *Head Neck* 1993; 15: 197-203.
 - (27) Jones T M, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland N J. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 275-279.
 - (28) Dost P, Talanow D D, Kaiser S, Hirche H, Jahnke K. Zum Zeitintervall zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn bei Kopf- und Halstumoren. *HNO* 1996; 44: 492-496.
 - (29) Oburra H O. Late presentation of laryngeal and nasopharyngeal cancer in Kenyatta national hospital. *East Afr Med J* 1998; 75: 223-226.
 - (30) Bruchmüller W, Mahn R, Finkentscher R. Probleme der Früherkennung des Larynxkarzinoms. *Laryngorhinootologie* 1977; 56: 986- 991.

- (31) Clasen B P E, Kellermann S, Steinhoff H J, Schwab W. Das Larynxkarzinom in Deutschland. *Otorhinolaryngol Nova* 1991; 1: 321–327.
- (32) Charbit A, Malaise E P, Tubiana M. Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumours. *Eur J Cancer* 1971; 7: 307-315.
- (33) Richards M A, Westcombe A M, Love S B, Littlejohns P, Ramirez A J. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systemic review. *Lancet* 1999; 353: 1119-1126.
- (34) Stanley R H, Weiland L H, DeSanto L, Neel H B. Lymphoepithelioma (undifferentiated Carcinoma) of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1985; 95: 1077-1081.
- (35) Platz H, Fries R, Hudec M, Min T J O A, Wagner R. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg* 1983; 11: 3-12.
- (36) Arthur K, Farr H W. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am J Surg* 1972; 124: 489-492.
- (37) Roland N J, Caslin A W, Nash J, Stell P M. Value of Grading Squamous Cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 224-229.
- (38) Stell P M . Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol* 1989; 15: 69-81.
- (39) Kpemissi E, Le Bourgeois M, Kpodzro K. Our experience of carcinoma of the larynx in Togo. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1999; 120: 19-21.
- (40) Eichhorn T, Schroeder H G, Glanz H, Schwerk W B. Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen. *Laryngorhinootol* 1987;66: 266-274.
- (41) Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168: 494-498.
- (42) Werner J A, Dunne A A, Myers J N. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2003; 25: 322-332.
- (43) Sasaki C T, Jassin B. Cancer of the pharynx and larynx. *Am J Med* 2001; 111: 118-123.
- (44) Kirchner J A. Two hundred laryngeal cancers: patterns of growth and spread as seen in serial section. *Laryngoscope* 1977; 87: 474-482.

- (45) Redaelli de Zinis L O, Nicolai P, Tomenzoli D. The distribution of lymph node metastases in supraglottis squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24: 913-20.
- (46) Werner J A, Dünne A A, Davis R K. Intraoperative Lymphatic Mapping in Cases of Midline Squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*; (im Druck).
- (47) Kleinsasser O. Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. Thieme, Stuttgart 1987.
- (48) Moe K, Wolf G T, Fisher S G, Hong W K. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 644-648.
- (49) Kurtulmaz S Y, Erkal H S, Serin M, Elhan A H, Cakmak A. Squamous cell carcinoma of the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 531-535.
- (50) Calhoun K H, Fulmer P, Weiss R, Hokanson J A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1994; 104: 1199-1205.
- (51) Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F. Das Auftreten von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen und Altersgruppen. *Laryngorhinootologie* 2000; 79: 599-603.
- (52) Werner J A. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Springer, Berlin 2002.
- (53) Marchetta F C, Sako K, Camp F. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1965; 110: 357.
- (54) Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.
- (55) Rube C, Micke O, Grevers G, Rohloff R, Kaufmann H, Busch M, Willich N. Primäre Strahlentherapie des Larynxkarzinoms. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 83-90.
- (56) Sinha P P. Radiation therapy in early carcinoma of the true vocal cords (stage I and II). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 10: 1635-1640.
- (57) Turesson I, Sandberg N, Mercke C, Johansson K A, Sandin I, Wallgren A. Primary radiotherapy for glottic laryngeal carcinoma stage I and II. *Acta Oncol* 1991; 30: 357-362.

- (58) Mohanti B K, Tandon D A, Bahadur S, Rath G K, Tanwar R K, Lal P, Biswal B M. Results of definitive radiotherapy in T1 and T2 glottic carcinoma: institute of Rotary Cancer Hospital experience. *Australas Radiol* 1996; 40: 287-290.
- (59) Lehman W. Les cancers de l'endolarynx [Dissertation]. *Memoire Fac Med Paris Sud* 1977 : 245.
- (60) B M Lippert, J A Werner (eds). *Metastases in head and neck cancer*. Tectum, Marburg 2001: 389-394.
- (61) Gluckmann J L, Hamaker R C, Schuller D E, Weissler M C, Charles G A. Surgical salvage for stomal recurrence: A multi-institutional experience. *Laryngoscope* 1987; 97: 1025-1029.
- (62) Spriano G, Piantanida R, Pellini R, Muscatello L. Elective Treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experienxe. *Head Neck* 2003; 25: 97-102.
- (63) Bogaert W, Ostyn F, van den Schueren E. The significance of extension and impaired mobility in cancer of the vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 329-334.
- (64) Soylu L, Kiroglu M, Aydogan B, Cetik F, Kiroglu F, Akcali C, Ozsahinoglu C. Pharyngocutaneous fistula following laryngectomy. *Head Neck* 1998; 20: 22-25.
- (65) Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 177-183.
- (66) Brenner B, Marshak G, Sulkes A, Rakowsky E. Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma. *Head Neck* 2001; 23: 531- 535.
- (67) Bier H, Schultze M, Ganzer U. Anmerkungen zur Nachsorge von Tumorpatienten. *HNO* 1993; 41: 47-54.
- (68) Leemans C R, Tiwari R, Nauta J J P, van der Waal D, Snow G B. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-190.

8. Anhang

Fragebogen zur Erhebung der Patientendaten

DATABASE FOR EVALUATION OF ONCOLOGIC RELEVANT ASPECTS

developed for a cooperation project of the Departments of Otolaryngology, Head and Neck Surgery,
University of Nairobi (Kenya) and Marburg (Germany)

Herbert Oburra, M.D., Nairobi, Kenya

Jochen A. Werner, M.D., Marburg, Germany

9. LOCATION IN DETAIL

Nose:

- 10 nose
- 11 paranasal sinuses

Salivary glands:

- 12 parotid gland
- 13 submandibular gland
- 14 sublingual gland
- 15 salivary glands of the oral cavity
- 16 salivary glands of different location
- 17 salivary glands not otherwise classified

Epipharynx:

- 18 anterior wall
- 19 posterior wall
- 20 lateral wall
- 21 Eustachian tube
- 22 epipharynx not otherwise classified

Tonsil/oropharynx:

- 23 tonsils
- 24 posterior wall
- 25 base of the tongue
- 26 hard or soft palate
- 27 oropharynx not otherwise classified

Hypopharynx/esophagus:

- 28 piriform sinus
- 29 aryepiglottic fold
- 30 posterior wall
- 31 retrocricoid
- 32 esophagus (cervical part)
- 33 esophagus not otherw. classified
- 34 hypopharynx not otherw. classified

Oral cavity/lips:

- 35 upper lip

- 36 lower lip
- 37 tongue
- 38 floor of the mouth
- 39 buccal mucosa

Larynx:

- 40 larynx not otherw. classified
- 41 vocal cord
- 42 subglottis
- 43 anterior commissure
- 44 supraglottis

Skin:

- 45 not classified
- 46 ear
- 47 nose
- 48 forehead
- 49 temple
- 50 cheek
- 51 head

Other organs:

- 52 cancer of unknown primary
- 53 trachea
- 54 lung
- 55 orbit
- 56 thyroid gland
- 57 middle ear
- 58 base of the skull
- 59 intra cranial not otherwise classified
- 60 intra cerebral
- 61 lymphatic system
- 62 conjunctiva
- 63 neck muscle not otherwise classified
- 64 maxilla
- 65 transglottic

10. SIDE

- 0 not classified
- 1 right
- 2 left
- 3 midline
- 4 both sides

11. CROSSING THE MIDLINE

- 0 no
- 1 yes

12. PRETHERAPEUTIC T-STAGE

- | | | | |
|---|----|----|------------------------------------|
| 0 | T0 | 6 | Tis |
| 1 | T1 | 11 | T1a |
| 2 | T2 | 12 | T1b |
| 3 | T3 | 13 | without staging, tumor presence |
| 4 | T4 | 14 | without staging, no tumor presence |
| 5 | TX | | |

13. POSTTHERAPEUTIC T-STAGE

see point 12

14. T-CERTAINTY

- 1 clinical investigation
- 2 special diagnostics (x-ray, CT, MRI...)
- 3 surgery (biopsy under general anesthesia)

15. PRETHERAPEUTIC N-STAGE

- | | | | |
|---|----|---|--------------------|
| 0 | N0 | 4 | NX |
| 1 | N1 | 5 | without staging |
| 2 | N2 | 6 | no lymphadenopathy |
| 3 | N3 | | |

16. POSTTHERAPEUTIC N-STAGE

see point 15

17. LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA

- | | | | |
|---|-----|---|-----------|
| 0 | no | 9 | not known |
| 1 | yes | | |

18. N-CERTAINTY

- | | | | |
|---|---------------------|---|------------------------|
| 1 | c1 (palpation) | 3 | fine needle aspiration |
| 2 | c2 (CT, x-ray. MRI) | 4 | extirpation |

19. PRETHERAPEUTIC M-STAGE

- | | | | |
|---|----|---|----|
| 0 | M0 | 2 | MX |
| 1 | M1 | | |

20. POSTTHERAPEUTIC M-STAGE

see point 19

21. M-CERTAINTY

- 1 clinical investigation
- 2 special diagnostics
- 3 surgery

22. UICC-STAGING

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| 0 | 0 | | |
| 1 | I | 3 | III |
| 2 | II | 4 | IV |

23. INITIAL TREATMENT

- | | | | |
|---|------------------|---|-------------------------|
| 0 | nothing | 3 | chemotherapy |
| 1 | operation | 4 | radio- and chemotherapy |
| 2 | radiatio therapy | | |

24. FINAL TREATMENT

see point 23.

25. PRETHERAPEUTIC RADIOTHERAPY

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| 0 | no | 1 | yes |
|---|----|---|-----|

26. KIND OF RADIOTHERAPY

- | | | | |
|---|---------------|---|----------------|
| 1 | x-ray | 5 | afterloading |
| 2 | cobalt | 6 | not classified |
| 3 | electrons | | |
| 4 | brachytherapy | | |

27. PERIOD OF RADIOTHERAPY weeks

28. FIRST DAY RADIOTHERAPYDD/MM/YYYY

29. LAST DAY RADIOTHERAPYDD/MM/YYYY

30. OVERALL DOSIS Gy

31. DOSIS PER DAY Gy

32. TYP OF INITIAL SURGERY

Nose and paranasal sinuses:

- 11 maxillectomy
- 12 lateral rhinotomy
- 13 ethmoidectomy
- 14 removal of the septum
- 15

Salivary glands:

- 21 excision of the sublingual gland
- 22 partial resection of the floor of the mouth
- 23 excision of the submandibular gland
- 24 parotidectomy
- 25

Epipharynx:

- 31

Tonsil/oropharynx:

- 41 tonsillectomy
- 42 partial resection of the soft palate
- 43

Hypopharynx/esophagus:

- 51 partial pharyngectomy
- 53 resection of a hypopharyngeal tumor
- 54

Oral cavity/lips:

- 61 resection of a tumour of the floor of the mouth
- 62
- 63 excision of the lower lip
- 64 excision of the upper lip
- 65 rekonstruction of one lip
- 66 partial glossektomy
- 67 excision of a tumor of the tongue
- 68

Larynx:

- 71
- 72

73 total laryngectomy

Skin:

- 81 total excision of a skintumors
- 82 partial excision of a skintumor
- 83

Other organs:

- 91
- 92 hemithyreoidektomy
- 93 excision of submental lymphnodes
- 94

33. DATE OF TUMORRESECTION DD/MM/YYYY

34. DURATION OF TUMORRESECTION hours

35. BLOOD LOSS ml

- 0 preoperative hemoglobin
- 1 postoperative hemoglobin
- 2 preoperative hematocrit
- 3 postoperative hematocrit

36. BLOOD TRANSFUSION

- 0 0 ml
- 1 500 ml
- 2 1000 ml
- 3 1500 ml
- 4 2000 ml
- 5 2500 ml
- 6 3000 ml
- 7 3500 ml
- 8 4000 ml
- 9 4500 ml
- 10 5000 ml
- 11 > 5000 ml
- 12 received, amount not known

37. TRACHEOSTOMY

- 0 no
- 1 yes

38. TIME OF TRACHEOSTOMY

- 1 before tumor resection
- 2 during tumor resection

39. TYPE OF TRACHEAL CANULA

40. INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS

- 1 heavy bleed of carotic artery
- 2 heavy bleed of jugular vein

- 3 heavy bleed of subclavian vein 6 no complications
- 4 accidental opening of pharynx
- 5 accidental opening of oral cavity

41. TYPE OF NECK DISSECTION

- 1 radical neck dissection one side 1 both sides 2
- 2 modified radical neck dissection one side 1 both sides 2
- 3 selective neck dissection one side 1 both sides 2

42. FIRST HOSPITAL STAYdays

SECOND HOSPITAL STAYdays

THIRD HOSPITAL STAYdays

43. PERIOPERATIVE ANTIBIOTICS

- 0 no 1 yes

44. TYPE AND TIME INTERVAL OF PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC THERAPY

- 1...Cefuroxim(Zinacef/Zinnat) for days
- 2...Erythromycin for days
- 3...Amoxicillin+Clavulansäure for days
- 4...Gentamycin for days
- 5...Amoxicillin for days
- 6...Penicillin for days
- 7...Ampicillin for days
- 8...Cephalosporin 1. Generation for days
- 9...Norfloxacin for days
- 10...Flucloxacilin for days
- 11...Chloramphenicol for days
- 12...Metronidazol for days
- 13...Tetrazyklin for days
- 14...Streptomycin for days
- 15..... for days

46. POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

- 1 wound healing impairment
- 2 chylus fistula
- 3 pharyngocutaneous fistula

47. SURVIVAL TIME (AFTER 2.) month

48. STATUS OF THE PATIENT (während der Datenerhebung)

- 1 still alive 3 unknown
- 2 death

49. DATE OF LAST VISIT DD/MM/YYYY.....
 DATE OF LAST ANNOUNCEMENT DD/MM/YYYY.....

50. STATUS OF THE PATIENT DEPENDING ON RESIDUAL DISEASE

- | | | | |
|----|--|----|--|
| 10 | alive, residual unknown | 21 | death, no residual |
| 11 | alive, no residual | 22 | death, residual |
| 12 | alive, residual | 23 | death, lymph node metastasis, no residual |
| 13 | alive, lymph node metastasis, no residual | 24 | death, multiple lymph node metasases, residual unknown |
| 14 | alive, multiple lymph node metasases, residual unknown | 25 | death, distant metastases |
| 15 | alive, distant metastases | 26 | death, residual, lymphnode metastasis |
| 16 | alive, residual, lymphnode metastasis | 30 | unknown |
| 20 | death, residual unknown | | |

51. DEATH

- | | | | |
|---|---------------|---|-------------------|
| 0 | unknown | 2 | not tumor related |
| 1 | tumor related | | |

52. TIME OF RELAPSmonths after initial treatment

53. FIRST MALIGNANCY

- | | | | |
|----|--------------------|----|--|
| 1 | upper lip | 28 | gastrointestinal cancer not otherwise classified |
| 2 | lower lip | 29 | ovarian cancer |
| 3 | buccal mucosa | 30 | cancer of the uterus |
| 4 | floor of the mouth | 31 | cancer of the cervix |
| 5 | soft palate | 32 | vulva carcinoma |
| 6 | hard palate | 33 | renal cancer |
| 7 | tongue | 34 | urinary cancer |
| 8 | base of the tongue | 35 | prostatic cancer |
| 9 | oral cavity | 36 | carcinoma of the testicle |
| 10 | tonsil | 37 | penile carcinoma |
| 11 | epipharynx | 38 | brain |
| 12 | hypopharynx | 39 | medullary |
| 13 | larynx | 40 | pankreatic carcinoma |
| 14 | trachea | 41 | carcinoma of the gallbladder |
| 15 | nose | 42 | hard |
| 16 | paranasal sinuses | 43 | liver |
| 17 | skin | 44 | adrenal glands |
| 18 | salivary glands | 45 | muscles |
| 19 | orbit | 46 | lymphatic system |
| 20 | thyroid gland | 47 | pleura |
| 21 | lung | 48 | peritoneum |
| 22 | breast | 49 | bone |
| 23 | esophagus | 51 | cancer of unknown primary |
| 24 | gastric cancer | 52 | middle ear |
| 25 | colorectal cancer | 53 | dura |
| 26 | anal cancer | | |
| 27 | small gut cancer | | |

54. SECOND MALIGNANCY

see point 53.

55. THIRD MALIGNANCY

see point 53.

56. FOURTH MALIGNANCY

see point 53.

57. FIFTH MALIGNANCY

see point 53.

58. INTERVALL BETWEEN FIRST AND SECOND MALIGNANCY ...months

59. INTERVALL BETWEEN SECOND AND THIRD MALIGNANCY ...months

60. INTERVALL BETWEEN THIRD AND FOURTH MALIGNANCY ...months

61. INTERVALL BETWEEN FOURTH AND FIFTH MALIGNANCY ...months

62. LOCATION OF DISTANT METASTASES

see point 53.

63. INTERVALL BETW. DIAGNOSIS AND DISTANT METASTASESmonth

64. NUMBER OF RESECTED LYMPH NODES

65. NUMBER OF LYMPH NODE METASTASES

66. NUMBER OF MICRO METASTASES

67. NUMBER OF LYMPH NODES WITH PERINODAL SPREAD

68. CLINICAL FOLLOW-UP

0 no

1 yes

.....weeks after initial therapy

69. BODY WEIGHT DATE OF FIRST FOLLOW-UP PRESENTATIONkg

70. DATE OF FIRST PRESENTATIONDD/MM/YYYY

71. HIV – STATUS

0 negative

1 positive

Lebenslauf

- Persönliche Daten:** Tobias Scholz
geboren am 23.10.1974 in Eutin (Holstein)
wohnhaft in Gutenbergstraße 19, 35037 Marburg
Heimatanschrift: Parkweg 26, 23701 Eutin (Holstein)
- Schulbildung:** 1981 – 1985: Gustav-Peters-Grundschule in Eutin
1985 – 1994: Johann-Heinrich-Voß-Gymnasium in Eutin
Abitur am 25.06.1994
- Wehrdienst:** Juli 1994 – Juni 1995 Grundwehrdienst in Eutin bei der Panzeraufklärungstruppe
- Studium:** vom Wintersemester 1995/1996 bis einschließlich dem Sommersemester 1998 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena

vom Wintersemester 1998/1999 bis einschließlich dem Wintersemester 2002/2003 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg
- Examen:** Physikum im Frühjahr 1998
1. Staatsexamen im Frühjahr 2000
2. Staatsexamen im Frühjahr 2002
3. Staatsexamen im Frühjahr 2003

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Jena waren:

Gottschild, Halbhuber, Heublein, Hertel, Linß, Pfeil, Schiele, Straube, Strauß, Wenke, Wiederanders

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Arnold, Aumüller, Barth, Baum, Christiansen, Cubayko, Gotzen, Griss, Happle, Hellinger, Hesse, Hofmann, Klenk, Krieg, Lennartz, Maser, Moll, Müller, Oertel, Remschmidt, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Werner

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Professor Dr. J. A. Werner für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung während der gesamten Zeit und für die außerordentlich gute Betreuung bei der Bearbeitung.

Mein Dank gilt weiterhin meinen vier Mitdoktoranden für die Zusammenarbeit vor Ort und Frau PD Dr. Anja Dünne sowie Herrn Dr. Andreas Sesterhenn für die fachliche Beratung.

Herrn Edzard Dettmers vom Verein „Academia e. V.“ gebührt besonderer Dank für die finanzielle Unterstützung bei dem Aufenthalt in Kenia.

Herrn Dr. Dr. R. Pohl, Deutsche Vermögensberatung, sei vielmals für die finanzielle Unterstützung der Flugreise gedankt.

Mein ausgesprochener Dank gilt außerdem Frau Hinkelmann für die organisatorische Hilfestellung bei aller Art von Problemen.

Insbesondere danke ich ganz herzlich Herrn Professor Dr. H. O. Oburra und seinen Mitarbeitern für die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie für die nette Atmosphäre in Nairobi.

Zu guter letzt möchte ich hier meinen Eltern dafür danken, dass sie mir dieses schöne Studium ermöglichten und die Erstellung dieser Arbeit mit elterlichen Mitteln unterstützten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Retrospektive Analyse zur Diagnostik und Therapie von 100 Patienten mit Larynxkarzinomen am Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenia“ im Medizinischen Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unter Leitung von Prof. Dr. J. A. Werner mit Unterstützung von Prof. Dr. J. A. Werner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den