

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. OLIVER KÖLBL
STRAHLENTHERAPIE

*SIMULTANE RADIOTHERAPIE MIT WÖCHENTLICH CISPLATIN BEI
FORTGESCHRITTENEN KOPF-HALS-TUMOREN
-EINE RETROSPEKTIVE MONOINSTITUTIONALE ANALYSE*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sanela Mosorović

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Kölbl
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2013

Inhaltsverzeichnis	1
1. Epidemiologie	4
2. Grundlagen	6
2.1. Ätiologie	6
2.2. Histologie	7
2.3. Tumorstaging und Diagnostik	7
2.4. Karnofsky-Index	8
2.5. TNM-Klassifikation	8
2.6. Grading	11
2.7. Resektiongrad	12
2.8. Prognostische Parameter	12
2.9. Therapiemöglichkeiten	13
2.9.1. Chirurgische Therapie	13
2.9.2. Radiotherapie	15
2.9.3. Typische Strahlentherapie assoziierte Toxizität	18
2.9.4. Radiochemotherapie	21
2.9.5. Typische Cisplatininduzierte Toxizitäten	24
2.10. Rezidive	24
3. Patientenkollektiv und Methodik	25
3.1. Einschlusskriterien	25
3.2. Patientenkollektiv	25
3.2.1. Soziodemografische Daten	25
3.2.2. Tumorlokalisation	26
3.2.3. TNM-Klassifikation	27
3.2.4. Histologie und R-Status	28
3.2.5. Radiotherapie	29
3.2.6. Chemotherapie	32
3.2.7. Laborparameter	34
3.3. Datenerhebung	35
3.4. Datenerfassung und Datenauswertung	36
4. Ergebnisse	37
4.1. Nebenwirkungen	38
4.1.1. Veränderung des Karnofsky-Index unter RCT	38

Inhaltsverzeichnis

4.1.2. Mukositis, Xerostomie, Dysphagie und Dermatitis	39
4.1.3. Hämatologische Parameter	42
4.1.4. Serumkreatinin	44
4.2. Gesamtüberleben	45
4.2.1. Gesamtüberleben	45
4.2.2. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Therapiestrategie	45
4.2.3. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	46
4.2.4. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	47
4.2.5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Tumogröße	47
4.2.6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Nodalstatus	48
4.2.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Differenzierungsgrad	48
4.2.8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Fraktionierung der Strahlentherapie	48
4.2.9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CisCD200	49
4.2.10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Karnofsky-Index	50
4.2.11. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hämoglobin	51
4.2.12. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Mukositis	52
4.12. Lokoregionäre Tumorkontrolle	52
4.3.1. Lokoregionäre Kontrolle	52
4.3.2. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Therapiestrategie	53
4.3.3. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Geschlecht	54
4.3.4. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Alter	54
4.3.5. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Tumogröße	54
4.3.6. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Nodalstatus	55
4.3.7. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Differenzierungsgrad	55
4.3.8. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Fraktionierung der Strahlentherapie	55
4.3.9. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von CisCD200	56
4.3.10. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Karnofsky-Index	56
4.3.11. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Hämoglobin	56

4.3.12. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Mukositis	57
5. Diskussion	58
5.1. Radiotherapie	59
5.2. Chemotherapie	61
5.3. Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle	66
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	75
8. Abkürzungsverzeichnis	90
9. Danksagung	92
10. Lebenslauf	93

1. Epidemiologie

Laut Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) aus dem Jahr 2010 erkrankten in Deutschland im Jahr 2006 etwa 426.800 Menschen (229.200 Männer, 197.600 Frauen) an Krebs. Allein im Jahr 2006 starben in der Bundesrepublik Deutschland 210.930 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung, die damit die zweithäufigste Todesursache nach Herz- und Kreislauferkrankungen darstellt. Bei Malignomen der Mundhöhle und des Rachens handelt es sich mit jährlich 10.860 Neuerkrankungen im Jahr 2006 um die siebthäufigste Krebsneuerkrankung bei Männern, während diese Tumore bei Frauen an sechzehnter Stelle stehen [BERTZ, GIERSIEPEN et HABERLAND (2006)]. Der Altersgipfel der Erkrankungshäufigkeit für beide Geschlechter liegt bundesweit um das fünfte bis sechste Lebensjahrzehnt. Gegenwärtig beträgt das mittlere Erkrankungsalter für Malignome der Mundhöhle und des Rachens bei Männern 61 Jahre, bei Frauen 70 Jahre und für Larynxkarzinome geschlechterunabhängig 64 Jahre [HABERLAND et al. (2010)].

Bayernweit erkrankten im Jahr 2008 laut dem Krebsregister Bayern 1.695 Menschen (1.262 Männer und 433 Frauen) an Malignomen der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens. An den Folgen der Tumorerkrankung starben im selben Jahr 693 Menschen (554 Männer und 139 Frauen).

In der Region Oberpfalz registrierte das Tumorzentrum Regensburg e.V. zwischen 1998 und 2008 1.282 Fälle mit bösartigen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich (Tab.1).

Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich umfassen bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle, der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx sowie Tumoren der Speicheldrüsen [WANNENMACHER (1996)].

Weltweit stellen Kopf-Hals-Tumore die sechshäufigste Tumorerkrankung dar, wobei der prozentuale Anteil von Mundhöhlenkarzinomen an den gesamten Krebserkrankungen geographisch variiert. Während der Anteil an Mundhöhlenkarzinomen in Asien und China bei 5%, in Indonesien 12%, in Thailand 21% und in bestimmten Regionen Indiens sogar bei 47% liegt, ergeben sich in westlichen Industrieländern Werte um 1,3-5%. Eine ähnliche geographische Verteilung zeigt sich auch bei Nasopharynxkarzinomen. Liegt die jährliche Neuerkrankungsrate in den meisten Teilen der Welt unter 1 pro 100.000 Einwohner (Männer und Frauen), ist sie bei bestimmten Bevölkerungsgruppen Südostasiens, des Nahen Ostens, Nordafrikas und der Arktis stark erhöht [PARKIN et al. (1997)].

Tumorlokalisation	Anzahl
Oropharynx	493
Larynx	457
Mundhöhle	343
Hypopharynx	226
Nasopharynx	36

Tab. 1: Häufigkeit von Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich in der Region Oberpfalz im Zeitraum zwischen 1998 bis 2008 (Tumorzentrum Regensburg e.V.)

2. Grundlagen

2.1. Ätiologie

Multiple Auslöser sind bekannt, die bei der Entstehung von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine Rolle spielen. Vor allem exogene Noxen, wie das Tabakrauchen und hoher Alkoholkonsum, gehören zu den Hauptrisikofaktoren. [BRUGERE et al. (1986), PERKINS et al. (2001), TALAMINI et al. (2002)]. Raucher erkranken bis zu sechsmal häufiger an bösartigen Neubildungen des Mundes und des Rachens im Vergleich zu Nichtrauchern, wobei zusätzlicher Alkoholabusus das Risiko potenziert [MARSHALL et al. (1992)].

Ungenügende Mundhygiene, mangelhafte Ernährung, chronisch-mechanische Reizungen und Entzündungen in der Mundhöhle sind weitere bekannte Risikofaktoren [MAIER et al. (1991), SAWYER et WOOD (1993)].

Eine berufliche Exposition mit Chemikalien in der Farben- und Lackindustrie sowie mit Holzstäuben bei Tischlern gilt als krankheitsbedingender Faktor, so dass einige Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich als Berufskrankheit in der Bundesrepublik Deutschland anerkannt werden [TISCH et al. (1996)]. Hierzu zählen Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen verursacht durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz und das Kehlkopfkarzinom verursacht durch Asbestbelastung (Berufskrankheitenverordnung (BKV) in der Fassung vom 11. Juni 2009).

Einen weiteren Risikofaktor, der aber auf den südostasiatischen Raum beschränkt ist, stellt der gewohnheitsmäßige Verzehr der Betelnuss dar. Eine Studie aus Taiwan hat ergeben, dass sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Inzidenzraten gerade bei Männern signifikant durch den steigenden Alkoholkonsum und das Kauen der Betelnuss erhöht haben [HO et al. (2002)].

Lippenkarzinome werden neben dem Rauchen infolge erhöhter Sonnenlichtexposition verursacht [GALLAGHER, LEE et al. (2010)].

Für die Entstehung von einigen Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereichs wird die Rolle von Viren als karzinogener Faktor diskutiert [ANG et al. (2010)]. In einer Studie an der Oxford University wurden Tumorgewebeproben von 253 Patienten mit diagnostizierten Kopf-Hals-Tumoren auf Vorkommen des humanen Papillomavirus (HPV) getestet. In 25% der Fälle wurde das HPV identifiziert. In 90% der

HPV-positiven Proben fand sich der Subtyp HPV16 (*high-risk* HPV). Dieser Studie zufolge gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HPV16-Vorkommen und dem Auftreten von Oropharynxkarzinomen [GILLISON et al. (2000)].

2.2. Histologie

Histologisch betrachtet sind 90% der malignen Kopf-Hals Tumore Plattenepithelkarzinome. Zu den weiteren histologischen Formen zählen das verruköse Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das Adenoid-zystische Karzinom, das Mukoepidermoidkarzinom, das Lymphom, das Melanom, das Sarkom und das Spinaliom der Lippe [NAPIER et SPIGHT (2008)].

Zu den präkanzerösen Läsionen der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle gehören die Leukoplakien und Erythroplakien mit einer jährlichen malignen Entartung von 0,3-2,2% [NAPIER et SPIGHT (2008)].

2.3. Tumorstaging und Diagnostik

Das Tumorstaging dient zur Festlegung des Tumorstadiums und damit zur Einleitung einer stadiengerechten Therapie.

Die präoperative Diagnostik umfasst die Beurteilung des Primärtumors, möglicher Lymphknoten und Fernmetastasen sowie synchroner Zweittumoren wie z.B. das Oesophaguskarzinom oder das Bronchialkarzinom, die durch das Noxenprofil als typische Zweiterkrankungen entstehen können [CHEN et al. (2011)]. Dazu dienen, neben Panendoskopie und Biopsie, bildgebende Verfahren wie die Sonographie der Halsweichteile [LYBAK et al. (2005)], kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) [HOUGHTON et al. (1998), REINER et al. (1997)] und Magnetresonanztomographie (MRT). Zur Ausbreitungsdiagnostik, Definition des T-Stadiums, histologischen Sicherung und zum Ausschluss eines Zweittumors kommt die Panendoskopie zum Einsatz, womit eine Untersuchung des gesamten oberen Aerodigestivtrakts möglich wird [DE BREE et al. (2000)]. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wird eine Thorax- und Abdomen-CT mit Kontrastmittel durchgeführt [BROUWER et al. (2005)]. Zur Aufdeckung okkulter Metastasen oder beim

Vorliegen eines *Carcinoma of unknown primary* (CUP) kann die Positronenemissionstomographie (PET) hilfreich sein [RUMBOLD et al. (2006), DIETL et al. 2008)].

2.4. Karnofsky-Index

Der Allgemeinzustand des Patienten wird durch den Karnofsky-Index (The Karnofsky Performance Status Scale, KI) standardisiert erfasst. Im Rahmen der klinischen Untersuchung wird die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten anhand des KI durch den untersuchenden Arzt beurteilt, wobei die Skala von 100% (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0% (Tod) reicht (Tab.2) [KARNOFSKY et BURCHENAL (1949)].

Karnofsky-Index [%]	
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

Tab. 2: Karnofsky-Index [KARNOFSKY et BURCHENAL (1949)]

2.5. TNM-Klassifikation

Zur Klassifikation maligner Tumore erweist sich das organspezifische Einteilungssystem der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) als sinnvoll. Das TNM-System ist eine allgemeine Methode der Klassifikation nach der anatomischen Ausbreitung des Tumors, das sich auf die Tumogröße (T), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N), sowie die Fernmetastasen (M) bezieht. In Tab. 3 bis 7 sind die TNM-Klassifikationen für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx in der Fassung von 2005 [WITTE-KIND (2005)] dargestellt.

T – Primärtumor Lippe, Mundhöhle und Oropharynx	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor kleiner gleich 2cm
T2	Tumor mehr als 2cm, aber weniger als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor größer 4cm
T4a	<p>Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder Haut (Kinn oder Nase)</p> <p>Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut</p> <p>Oropharynx: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Proc. pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer</p>
T4b	<p>Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis internea</p> <p>Oropharynx: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus medialis, Lamina lateralis des Proc. pterygoideus medialis, Schädelbasis oder umschließt A. carotis interna</p>

Tab. 3: TNM-Klassifikation von Lippen-, Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind (2005)]; Anmerkung: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder Zahnfachs durch einen Tumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4a oder T4b.

T – Primärtumor Hypopharynx	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und misst 2cm oder weniger
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2cm, aber weniger als 4cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor misst mehr als 4cm oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z.B. Schild- oder Ringknorpel, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses (gerade Halsmuskulatur und subkutanes Fett)
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Tab. 4: TNM-Klassifikation von Hypopharynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind (2005)]

T – Primärtumor Larynx	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	<p>Supraglottis: Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit</p> <p>Glottis: T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt, mit normaler Beweglichkeit T1b Tumorbefall beider Stimmlippen, mit normaler Beweglichkeit</p> <p>Subglottis: Tumor auf die Subglottis beschränkt</p>
T2	<p>Supraglottis: Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis, ohne Fixation des Hemilarynx</p> <p>Glottis: Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder auf Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit</p> <p>Subglottis: Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit</p>
T3	<p>Supraglottis: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, und/oder des präepiglottischen Bezirks und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)</p> <p>Glottis: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks und/oder des präepiglottischen Bezirks und/oder des paraglottischen Raums mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)</p> <p>Subglottis: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation</p>
T4a	<p>Supraglottis, Glottis und Subglottis:</p> <p>Tumor infiltriert durch den Ringknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfs aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus</p>
T4b	<p>Supraglottis, Glottis und Subglottis: Tumor infiltriert Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna</p>

Tab. 5: TNM-Klassifikation von Larynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC, 2005

[Wittekind (2005)]

N – regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, größer als 3cm, aber kleiner als 6cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung

Tab. 6: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind (2005)]

M - Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tab. 7: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx nach dem TNM-System der UICC, 2005 [Wittekind (2005)]

2.6. Grading

Das Grading wurde eingeführt, um auf histologischer Ebene das Wachstumsverhalten bzw. die Aggressivität des Tumors beschreiben zu können. Der Histopathologe teilt bei der Begutachtung des Präparats das Tumorgewebe in die Differenzierungsgrade G1 bis G4, sowie GX, ein. Es liefert wichtige Informationen für Prognose und Verlauf der Therapie (Tab. 8).

Grad	Differenzierung
x	unbestimmt differenziertes Gewebe
1	Gut differenziertes Gewebe
2	Mäßig differenziertes Gewebe
3	Schlecht differenziertes Gewebe
4	Undifferenziertes Gewebe

Tab. 8: Histologischer Differenzierungsgrad (Grading) nach UICC 2005

2.7. Resektionsgrad

Nach operativer Therapie wird das Resektionspräparat histologisch zur Klassifikation des pathologischen Tumorstadiums, des Gradings, der Invasion in Lymph- bzw. Blutgefäße sowie des Resektionsstatus (Tab.9) beurteilt. Dem Resektionsstatus kommt hierbei prognostische Bedeutung zu [(TAUSSKY et al. (2005)].

Resektionsgrad	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Tab. 9: Einteilung des Resektionsgrades innerhalb des TNM-Systems der UICC, 2005 [Wittekind (2005)]

2.8. Prognostische Parameter

Entscheidend für die Prognose der Patienten sind tumorbezogene und patientenbezogene Parameter.

Neben der Tumorausdehnung spielen auch die Art des Tumors sowie dessen histologische und molekularbiologische Eigenschaften und die Tumorlokalisation eine wesentliche Rolle. Als Risikofaktoren gelten multiple Lymphknotenmetastasen (mehr als zwei befallene Lymphknoten), extrakapsuläre Ausbreitung, uni- bzw. bilateraler Lymphknotenbefall, Lymphangiosis, Hämangiosis, perineurale Scheideninfiltration sowie ein histologischer Differenzierungsgrad G3/4 [LEEMANS et al. (1994), LAYLAND et al. (2005), LE TOURNEAU et al. (2005), LIAO et al. (2010)].

Das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor reicht von 90% bei einem Lippenkarzinom bis zu 20-30% bei einem Pharynxkarzinom [BERTZ, GIERSIEPEN et HABERLAND (2006)]. Tumore im Zungengrund und in der posterioren Pharynxwand haben durch die frühe Metastasierung ein niedrigeres 5-Jahres-Überleben (15-25%) gegenüber Tumoren des weichen Gaumens und der Tonsillarregion (70%) [MILLION (1996)].

Durch die sehr gute lymphatische Versorgung des Hypopharynx liegt bereits bei Erstdiagnose in 75% der Fälle ein Lymphknotenbefall vor [LINDBERG (1972)].

Larynxkarzinome unterscheiden sich bezüglich ihrer Metastasierungswege. So liegt bei supraglottischen Larynxkarzinomen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in 55% der Fälle ein klinischer Lymphknotenbefall vor, während bei glottischen Larynxkarzinomen in 5% der Fälle (T1/2) und in 20% der Fälle (T3/4) Lymphknotenmetastasen vorliegen [MILLION et al. (1993)].

Neben tumorspezifischen Parametern beeinflussen zudem auch patientenspezifische Parameter wie Alter, Geschlecht, persönliches Noxenprofil und Komorbiditäten die Prognose. Als negativ prognostischer Faktor erweist sich eine niedrige prätherapeutische Hämoglobinkonzentration, die die Überlebensraten und die lokoregionäre Tumorkontrolle senkt [DENIS et al. (2004)].

2.9. Therapiemöglichkeiten

Eine unverzichtbare Vorgehensweise bei der Behandlung von Tumorpatienten liegt in der interdisziplinären Therapieentscheidung, die das Ziel der Optimierung der Therapie verfolgt. Die multimodalen Therapieprinzipien bei Hals-Kopf-Tumoren umfassen Operation, Radiotherapie und Chemotherapie sowie deren Kombinationen nach gründlicher Evaluation. Tumorlokalisation und Tumorstadium sowie individuelle patientenspezifische Faktoren bestimmen das therapeutische Vorgehen [AL SARRAF et al. (2002), SEIWERT et al. (2005)].

Die verschiedenen Indikationen zur Therapie von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich richten sich nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bzw. der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [BREUNINGER et al. (2008)].

2.9.1. Chirurgische Therapie

Verschiedene operative Verfahren stehen zur Entfernung maligner Tumore im Kopf-Hals-Bereich zur Verfügung. Diese unterscheiden sich in Basistechnik, Wahl des Instruments (Skalpell, Laser, elektrisches Messer) und dem Zugangsweg zur Tumorregion. Derzeit steht die funktionelle transorale endoskopische Laserchirurgie an erster Stelle [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

Allgemein wird beim operativen Vorgehen zwischen Eingriffen mit kurativer und palliativer Zielsetzung unterschieden.

Grundsätzlich ist immer beim kurativen operativen Vorgehen eine *in-sano* Resektion des Primärtumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen anzustreben, wobei die Resektabilität von Tumorstadium und Lymphknotenbefall abhängt. Die Resektion des Primärtumors erfolgt unter Wahrung eines Sicherheitsabstands, der je nach Entität variieren kann [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

Die operative Therapie kann als alleinige Therapie bei kleinen Malignomen im Kopf-Hals-Bereich (T1-2, N0-1) eingesetzt werden. Bei Lymphknotenmetastasierung (N+) ist eine zusätzliche Lymphadenektomie angezeigt. Die sog. *neck dissection* ist sowohl als therapeutische Maßnahme gedacht, um befallene Lymphknoten zu entfernen, als auch als diagnostische Maßnahme. Diese kann mit unterschiedlicher Radikalität vorgenommen werden im Rahmen eines radikalen, modifiziert radikalen, selektiven oder elektiven Vorgehens, was sich an Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sowie Lage und Stadium des Primärtumors orientiert. Die *neck dissection* kann uni- oder bilateral durchgeführt werden je nach Tumorlokalisation oder bekanntem Risiko für kontralateralen Metastasierungsweg [BARKLEY et al. (1972), ROBBINS et al. (1991), MAURER et al. (2001), OESTREICHER et BONKOWSKY (2003), LAYLAND et al. (2005), BUCK et al. (2007)].

Bei operablen fortgeschrittenen Tumoren (T3-4, N2-3) besteht ebenfalls die Therapieoption der primären Chirurgie, wobei hier eine genaue histopathologische Aufarbeitung, eine genaue Kenntnis der Resektionsgrenzen und des Lymphknoten-Status von entscheidender Bedeutung sind [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

Die Resektion von Larynxkarzinomen ist abhängig von der Tumorlokalisation und des Tumorstadiums, wobei die Laryngektomie zunehmend durch funktionserhaltende Protokolle ersetzt wird [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

Erweist sich der Primärtumor aufgrund seines Tumorstadiums und seiner Lokalisation mit Infiltration der Halswirbelsäule, einer Plexusbeteiligung oder einer Gefäßinvasion als inoperabel, können neoadjuvante, primäre oder palliative Radio(chemo)therapie therapeutische Alternativen darstellen. Ein individuell abgestimmtes interdisziplinäres Therapiekonzept bestimmt den genauen Therapieablauf [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

Gerade im Kopf-Hals-Bereich können Palliativeingriffe wichtige Funktionen wie die Atemwegsfunktion, Nahrungspassage oder Sprache aufrechterhalten bzw. wiederherstellen und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Palliativ-

eingriffe sollten zu keiner weiteren als der bereits bestehenden funktionellen Einschränkung führen [BOOTZ et HOOWALDT (2008)].

2.9.2. Radiotherapie

Als Ziel der Radiotherapie sind die Zerstörung des Tumorgewebes und die soweit mögliche Erhaltung gesunden Gewebes und dessen Funktion definiert. Die Strahlensensibilität von Zellen ist abhängig von ihrer Teilungsrate. Sich schnell teilende Zellen weisen eine höhere Strahlensensibilität auf als Zellen mit niedriger Zellteilungsrate [HOCHT et HINKELBEIN (2004)].

In der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren sind die Brachytherapie (operative HDR (High Dose Rate)-Radiotherapie mit z.B. Ir¹⁹² als γ -Strahlenquelle) und die perkutane Strahlentherapie mit dem Linearbeschleuniger (Abb.2) (dreidimensionale konformale Strahlentherapie, Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und Intensitätsmodulierte Arctherapie (IMAT)) gebräuchliche Verfahren [HERRMANN, BAUMANN et DÖRR (2006)]. Im Weiteren soll kurz auf die perkutane Strahlentherapie eingegangen werden.

Würde man das Tumorgewebe durch eine einzelne sehr hohe Strahlendosis zerstören, wäre das umliegende gesunde Gewebe konsekutiv geschädigt. Deshalb wird die benötigte Gesamtdosis über einen bestimmten Zeitraum in Einzeldosen fraktioniert appliziert. Das gesunde Gewebe erhält dadurch die Möglichkeit sich durch Reparationsvorgänge zu regenerieren. Der Zeitraum richtet sich insbesondere nach der Tumorzellproliferation. Therapiedauer, Anzahl der Fraktionen und Gesamtdosis müssen aufeinander abgestimmt werden [HOCHT et HINKELBEIN (2004)].

Prinzipiell kann eine gezielte Tumorzellvernichtung unter größtmöglicher Schonung gesunden Gewebes stattfinden, sofern der Tumor auf eine Radiotherapie anspricht. Ein funktioneller Organerhalt (z.B. Larynx) kann dadurch ermöglicht werden [MILLION (1993), FORASTIERE et al. (2003), SEIWERT et al. (2005)].

Die Radiotherapie stellt eine wichtige Therapieform bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx dar, da diese als intermediär strahlenempfindlich gelten. [HERRMANN, BAUMANN et DÖRR (2006)].



Abb. 2: Linearbeschleuniger Electa Synergy S mit 6/15 MV Photonen mit IView® Epid System und XVI-Comebeam-CT

Die Radiatio kann primär, neoadjuvant, adjuvant oder palliativ erfolgen.

Eine primäre Bestrahlung bzw. eine primäre Radiochemotherapie wird bei inoperablen Tumoren eingesetzt. Bei primärer Bestrahlung umfasst das Zielvolumen den Primärtumor und die zervikalen und in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung die supraklavikulären Lymphabflusswege beidseits. Potentiell mikroskopische befallene Areale werden mit einer Gesamtdosis von 50-60 Gy bestrahlt, makroskopische Tumoranteile mit einer Dosis von mindestens 70 Gy [BOOTZ et HOWALDT (2008)].

In der postoperativen Situation richtet sich die Strahlentherapie nach dem Operationsergebnis (R0 oder R+) und tumorspezifischen Risikofaktoren [BOOTZ et HOWALDT (2008)]. Die postoperative Strahlentherapie sollte nach dem chirurgischen Eingriff in einem Zeitfenster von sechs Wochen erfolgen. Eine prospektive Studie von Ang et al. zeigte einen signifikanten Einfluss der Gesamtbehandlungszeit (Operation mit Bestrahlung) auf das Überleben der Patienten. Demnach erhöht sich das aktuarische 5-Jahresüberleben bei kürzerer Gesamtbehandlungszeit (76% bei < 11 Wochen, 62% bei 11-13 Wochen, 38% bei > 13 Wochen) [ANG et al. (2010)]. Studien belegen, dass gerade die kombinierte Radio-Chemotherapie der alleinigen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren überle-

gen ist. Es resultieren signifikant bessere lokoregionäre Tumorkontrollen und längere rezidivfreie Überlebenszeiten [COOPER et al. (2004), BOURHIS et al. (2004), PIGNON (2009)].

Die Bestrahlung kann prinzipiell normofraktioniert, hyperfraktioniert, akzeleriert oder hyperfraktioniert akzeleriert durchgeführt werden. Bei der normofraktionierten Therapieform erfolgt die Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy (Fraktion) an fünf Tagen pro Woche. Die Wochendosis beträgt somit 9-10 Gy. Die Gesamtdosen richten und unterscheiden sich je nach Tumorentität, Tumorgröße und Tumorlokalisierung [HERRMANN, BAUMANN et DÖRR (2006)].

Um die therapeutische Breite der Strahlentherapie zu erhöhen, können modifizierte Behandlungsschemata ausgenutzt werden. Die veränderten Fraktionierungsregime zielen darauf ab, die Dosisintensität zu steigern, indem die Gesamtdosis bei gleichbleibender Behandlungsdauer erhöht wird [FU et al. (2000)], die Behandlungsdauer (5-6 Wochen statt 7 Wochen) bei unveränderter Gesamtdosis zu verkürzen [HORIOT (1997), FU et al. (2000), OVERGAARD (2003)] oder eine kleinere Gesamtdosis bei verkürzter Behandlungsdauer (3-4 Wochen) zu applizieren [BOURHIS et al. (2006)].

Als Hyperfraktionierung wird eine Bestrahlung mit Dosen pro Fraktion <1,8 Gy bezeichnet, wobei die im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung unveränderte Gesamtdosis bei gleichbleibender Gesamtbehandlungszeit in einer größeren Anzahl von Fraktionen appliziert wird [HERRMANN, BAUMANN et DÖRR (2006)]. Unter der rein akzelerierten Fraktionierung wird die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit unter Beibehaltung der konventionellen Dosis pro Fraktion von 1,8-2,0 Gy verstanden. Die Wochendosis wird dabei erhöht (>10 Gy). Die Anzahl der Fraktionen pro Woche muss dabei gesteigert werden [HERRMANN, BAUMANN et DÖRR (2006)].

Bei der hyperfraktioniert akzelerierten Radiotherapie werden täglich zwei Fraktionen appliziert, wobei die Einzeldosen (z.B.: 1,8/1,5 Gy pro Fraktion) reduziert werden. Die Hyperfraktionierung erlaubt somit eine Erhöhung der Fraktionszahl, wobei durch Akzelerierung die Tagesdosis gesteigert wird. Dadurch wird eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bei gleicher Gesamtdosis möglich. Die Akzelerierung der Radiotherapie verbessert die lokoregionäre Tumorkontrolle, während im hyperfraktioniertem Regime durch die reduzierte Fraktionsdosis das

Risiko von strahlenbedingten Spättoxizitäten gesenkt werden soll [STAAR et al. 2001), BUDACH et al. (2006), BOURHIS et al. (2006), NUYTS et al. (2009)].

2.9.3. Typische Strahlentherapie assoziierte Toxizität

Haupteffekt und Ziel biologischer Strahlenwirkung ist die spezifische Schädigung der Zelle und somit die Inhibierung der Zellproliferation. Da diese Effekte jedoch nicht nur am Tumor selbst auftreten, sondern auch umliegendes gesundes Gewebe betreffen, führen diese zu Nebenwirkungen.

Grundlegend werden nach zeitlichem Verlauf zwei Gewebereaktionen am Normalgewebe unterschieden. Tritt die Gewebereaktion bis spätestens 90 Tage nach Therapiebeginn auf, spricht man von einer akuten Reaktion. Chronische Gewebereaktionen manifestieren sich erst ab 90 Tagen nach Therapiebeginn [SACK et al. (1996)].

Akute Gewebereaktionen treten typischerweise an rasch proliferierendem Gewebe mit permanentem Zellumsatz wie den Epithelien der Haut und Schleimhäute und dem Knochenmark auf und heilen nach Beendigung der Therapie in aller Regel schnell wieder ab. Chronische Strahleneffekte werden am Organparenchym, am Bindegewebe und am Kapillarsystem beobachtet. Diese chronischen Strahlenreaktionen sind irreversibel und oft progredient. Eine Sonderform stellen die konsekutiven Späteffekte dar, die dann auftreten, wenn die Akutreaktion mit einem Verlust der Schutzfunktion gegenüber mechanischen und/oder chemischen Noxen assoziiert ist. Typische betroffene Gewebe sind im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren die Mundschleimhaut sowie die Haut. Das Risiko für das Auftreten chronischer Strahlenschäden bleibt nach Radiotherapie lebenslang erhalten [HERRMANN et DÖRR (2006)].

Primär können bei perkutaner Bestrahlung dosislimitierende, akute Haut- und Schleimhauttoxizitäten im Bestrahlungsvolumen resultieren. Als typische Akuttoxizitäten im Kopf-Hals-Bereich sind enorale Mukositis, Dermatitis, Dysphagie und Xerostomie als Folge der Reaktion der Speicheldrüsen zu nennen [SACK et al. (1996)].

Die radiogene Mukositis kann mit Geschmacksstörung oder Geschmacksverlust (Dysgeusie), Aspirationsneigung, Appetitlosigkeit, Dysphagie und dadurch signifikantem Gewichtsverlust einhergehen. Die schwere Mukositis enoralis stellt

den häufigsten Auslöser für Behandlungspausen dar [KAANDERS et al. (1999), TROTTI et al. (2003)].

Toxizität	CTC°				
	1	2	3	4	5
Mukositis	Erythem, keine Nahrungseinschränkung	Ulzerationen, moderate Beschwerden, breiige Kost	Ulzerationen, Blutung auf leichte Berührung, keine orale Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, Sondenernährung	Gewebsnekrose, spontane Blutung, lebensbedrohliche Folgen	Tod
Dermatitis	Schwaches Erythem, trockene Desquamation	Moderates Erythem, teils feuchte Desquamation, moderates Ödem	Feuchte Desquamation, Blutung bei leichter Berührung	Hautnekrose oder Ulzeration, spontane Blutung	Tod
Dysphagie	Leichte Schluckbeschwerden, feste Nahrung möglich	Schluckbeschwerden, feste Nahrung mit zusätzlicher Flüssigkeit möglich, breiige Kost	Schwere Schluckbeschwerden, ungenügende orale Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, Sondenernährung	lebensbedrohliche Folgen; Obstruktion, Perforation	Tod
Xerostomie	Zäher Speichel ohne Nahrungsumstellung, unstimulierte Speichelfließrate >0,2ml/min	Zäher Speichel, feste Nahrung nur mit zusätzlicher Flüssigkeit möglich, breiige Kost, unstimulierte Speichelfließrate 0,1-0,2ml/min	Keine adäquate orale Ernährung möglich, Sondenernährung, Speichelfließrate <0,1ml/min	-	-

Tab. 10: CTC-Klassifikation Version 3.0 des National Cancer Institute (NCI)[Stand 2006]

Die begleitenden Schmerzen im Mundbereich können zu Behinderungen der Nahrungsaufnahme und der Sprache und zur Einschränkung der Lebensqualität des Patienten führen [BOEHME (2003)].

Infolge der Bestrahlung kann das gesunde Gewebe seine schützende Barrierefunktion verlieren, und eine pathogene Mundflora wird begünstigt. Eine Superinfektion mit Pilzen ist sehr häufig [SACK et al. (1996)].

Chronische Strahlenfolgen, wie Fibrosen der Haut und Schleimhäute, chronische Ulzera, Dysgeusie, sowie Nekrosen der Schleimhäute und Kiefer können dadurch begünstigt werden [DÖRR et HENDRY (2001), DENIS et al. (2003), DÖRR et HERRMANN (2003)].

Zum anderen wird neben der Dysphagie die Xerostomie als eine der bedeutendsten chronischen Reaktionen nach Strahlenbehandlung im Kopf-Hals-Bereich angesehen. Studien zur Untersuchung der Lebensqualität konnten belegen, dass das weitere Leben der Patienten durch eine ausgeprägte Mundtrockenheit negativ beeinflusst wird [WILTFANG et al. (2003), MAURER (2011)], wobei die Dysphagie auf die Lebensqualität einen größeren Einfluss als die Xerostomie hat [MAURER (2011)].

Mit der Xerostomie assoziierte mikrobiologische und funktionelle Veränderungen innerhalb der Mundhöhle führen zu weiteren komplizierten Strahlenfolgen wie der schwer zu therapierenden Strahlenkaries und der infizierten Osteoradionekrose (IORN) [GRÖTZ et al. (2001)].

Schluckbeschwerden können als Folge struktureller (z.B. Tumore) und entzündlicher Veränderungen (Mukositis enoralis) entstehen. Die Dysphagie kann zu lebensbedrohlichen Aspirationen führen und eine dauerhafte Sondenabhängigkeit für den Patienten bedeuten. Dysphagien mit Aspiration sind mit chronisch rezidivierenden Pneumonien und Hypoxämie assoziiert [BÖHME (2003)].

Gerade die simultane Radiochemotherapie kann die o.g. Toxizitäten verstärken und so die Lebensqualität negativ beeinflussen [MAURER (2011)].

Die Einteilung der Symptome wird gemäß der CTC-Klassifikation Version 3.0 des National Cancer Institute (NCI) vorgenommen. Diese unterscheidet Akutreaktionen in fünf Schweregrade, wobei Grad 0 keine Reaktion, Grad 4 lebensbedrohliche Nebenwirkungen und Grad 5 Tod klassifiziert (Tab. 10).

2.9.4. Radiochemotherapie

Speziell bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wird die Chemotherapie vorwiegend genutzt, um den lokalen Effekt der Strahlentherapie zu verstärken (Radiosensibilisierung) [DUNST (1993), EL SAYED et al. (1996), FIETKAU et al. (2007), HENNEMANN (2007), PIGNON et al. (2009)].

Die wesentlichen Mechanismen zur Steigerung des Therapieeffekts durch kombinierte Radiochemotherapie sind unabhängige Zellabtötung (die Gesamtwirkung beider Therapiemodalitäten auf den Tumor ist höher als bei optimaler Strahlentherapie allein) und räumliche Kooperation (Primärtumor wird durch Strahlentherapie vernichtet, während Chemotherapie Mikrometastasen abtötet) [HERRMANN et DÖRR (2006)].

Die Bestrahlung greift vor allem in der Mitose-Phase in den Zellzyklus ein. Der Effekt einiger Zytostatika kann ebenfalls zellzyklusabhängig sein. Durch die simultane Gabe einiger Chemotherapeutika kann man erreichen, dass ein Teil der Zellen teilsynchronisiert wird und somit angreifbarer für ionisierende Strahlen wird. Zudem können Zellen, die sich in der G_0 -Phase des Zellzyklus befinden, durch Bestrahlung in diesen wieder eintreten und dadurch für zyklusspezifische Chemotherapeutika wieder empfindlicher werden [HERRMANN et DÖRR (2006)].

Sowohl während einer Bestrahlung als auch während einer Chemotherapie kommt es stets zu einer Repopulierung, die sich auf Normalgewebe günstig auswirkt, jedoch z.B. bei fraktionierter Bestrahlung zu Resistenzentwicklung im Zielgewebe führen kann. Durch die kombinierte Radio-Chemotherapie kann dieser Effekt verringert werden. Dies wirkt sich aber auch auf gesundes Gewebe aus und führt häufig an schnell proliferierendem Normalgewebe zu einer Verstärkung der Akuttoxizität (z.B. Mukositis) [HERRMANN et DÖRR (2006)].

Prinzipiell kann die Chemotherapie als alleinige oder kombinierte Therapiemodalität eingesetzt werden. Die alleinige Chemotherapie wird bei Kopf-Hals-Tumoren bisher nur in palliativer Intention bei Patienten mit Metastasen oder mit lokoregionärem Rezidiv ohne weitere therapeutische Optionen durchgeführt [HENNEMANN (2006)].

Grundsätzlich können Radio- und Chemotherapie simultan oder sequentiell erfolgen. Es lassen sich folgende kombinierte Therapieansätze zur Behandlung lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs unter-

scheiden: Induktionschemotherapie als Bestandteil eines sequentiellen Behandlungskonzepts mit nachfolgender Radio(chemo)therapie, simultane Radiochemotherapie und sequentielle Radiochemotherapie [SAUER (1998), PIGNON (2009), LANGENDIJK (2010)].

Die Induktionschemotherapie mit sequentieller Radio(chemo)therapie findet Anwendung bei der Behandlung von fortgeschrittenen Larynxtumoren als Alternative zur Laryngektomie. Forastière et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynxtumoren die simultane Radiochemotherapie sowohl der alleinigen Radiotherapie als auch der Induktionschemotherapie hinsichtlich Larynxerhalt und lokoregionärer Kontrolle überlegen ist [FORASTIERE et al. (2003)]. Pignon et al. konnten in ihrer Metaanalyse ebenfalls höhere Tumorkontrollraten für die simultane Radiochemotherapie gegenüber der Induktionschemotherapie und der adjuvanten Chemotherapie bei der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nachweisen [PIGNON et al. (2009)].

Gerade bei Einsatz von Platinderivaten wird eine Verbesserung der langfristigen Überlebensrate erzielt [BUDACH (2006), PIGNON et al. (2009)]. Als weit verbreitet gilt das hochdosierte Therapieregime mit Cisplatin (100mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 22 und 43 der RT) als Strahlensensitizer. Weitere verwendete Zytostatika in der Kombination mit der Radiotherapie sind 5-Flourouracil, Carboplatin, Mitomycin C, Taxane und Methotrexat [CHRISTIANSEN et al. (2004)]. Für lokal fortgeschrittene Tumore der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx konnte in zwei Studien [BERNIER et al. (2004), COOPER et al. (2004)] gezeigt werden, dass gerade Patienten mit Risikofaktoren von einer postoperativen RCT auf Cisplatinbasis in Bezug auf erhöhte lokoregionäre Kontrolle und krankheitsfreiem Überleben profitierten.

Cisplatin (Abb. 1) gehört zur Gruppe der Platinverbindungen. Bereits 1969 wurde erstmals die Tumorantiaktivität beschrieben. Cisplatin ist wirksam bei der Behandlung von zahlreichen soliden Tumoren, wie z.B. dem Bronchialkarzinom, dem Zervixkarzinom und dem HNO-Karzinom [AKTORIES et al. (2009)].

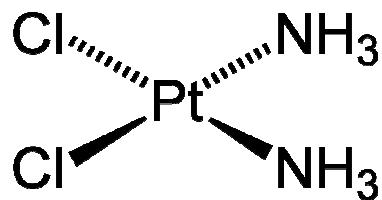


Abb. 1: Diamindichloroplatin(II) (Cisplatin)

Alle Zytostatika wirken vorzugsweise auf proliferierende Zellen. Cisplatin gehört zu den phasenunspezifischen Substanzen, die in den Zellzyklus eingreifen und zur Apoptose der Tumorzelle führen. Cisplatin wirkt durch Vernetzung von DNA-Strängen, indem nach Aktivierung der Aquo-Cisplatin-Komplex bevorzugt mit dem nukleophilen Stickstoffatom von Guanin und Adenin reagiert. So entstehen konsekutiv Vernetzungen innerhalb eines Stranges bzw. zwischen benachbarten Seitensträngen [AKTORIES et al. (2009)].

Cisplatin erzielt in Kombination mit Strahlentherapie einen supraadditiven Effekt (ein Effekt, der größer ist als die Summe der Effekte der beiden Einzelmodalitäten), der auf eine direkte Interaktion mit der Strahlentherapie, z.B. die Inhibierung der Reparatur durch Strahlentherapie verursachter subletaler DNA-Schäden, zurückzuführen ist [HERRMANN et DÖRR (2006)].

Hypoxische Tumorzellen sind strahlenresistenter als gut mit Sauerstoff versorgte Zellen. Zudem fördert Hypoxie das aggressivere Verhalten eines Tumors. Cisplatin wirkt als *hypoxic cell sensitizer* durch eine Verbesserung der Oxygenierung hypoxischer Zellen [HERRMANN et DÖRR (2006)]. Außerdem wirkt es durch Hydroxidradikale [DOUPLE (1979)] und als Angiogenesehemmer durch Inhibition des endothelialen Zellwachstums [YOSHIKAWA et al. (1997)].

Cisplatin wird intravenös appliziert. Die Plasmaproteinbindung ist sehr hoch (>90%), dadurch diffundiert es rasch ins Gewebe. Gerade in Nieren, Leber und Gonaden werden besonders hohe Konzentrationen gefunden. Die Penetration ins ZNS dagegen ist gering. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal [AKTORIES et al. (2009)].

2.9.5. Typische Cisplatin-induzierte Toxizitäten

Die Nephrotoxizität ist die häufigste unerwünschte Nebenwirkung, die in der zweiten Woche nach Therapiebeginn auftritt und die für die Cisplatintherapie dosislimitierend wirkt. Der Patient muss deshalb vor, während und nach der Cisplatinapplikation einer supportiven Begleittherapie (Hyperhydratation) zugeführt werden. Als zweithäufigste Nebenwirkung kann dosisabhängig eine Neurotoxizität auftreten, die sich als Ototoxizität und periphere Neurotoxizität, verbunden mit Parästhesien, Krämpfen und Verlust sensorischer und motorischer Funktionen, äußern kann. Haarausfall und anaphylaktische Reaktionen werden ebenfalls beobachtet. Außerdem kann eine dosisabhängig starke Übelkeit hervorgerufen werden mit prolongiertem Erbrechen von einer Dauer von bis zu 72 Stunden, die mit Kombinationsantiemetika (z.B. 5HT3-Antagonisten und Apprepitant) therapiert wird. Ebenfalls nachweisbar ist die Hämatotoxizität, die zum Abbruch der Therapie führen kann. [SASTRY et KELLIE (2005), AKTORIES et al (2009)].

2.10. Rezidive

Innerhalb von 2 Jahren nach Beendigung der Primärtherapie werden die meisten lokoregionären und distanten Rezidive beobachtet [SLAUGHTER et al. (1953), LEEMANNS et al. (1994), DIETL et al. (2007)].

Entscheidend für das Lokal- und Fernrezidiv ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [BROUWER et al. (2005), BUDACH et al. (2005)].

Die Angaben zum Lokalrezidiv divergieren in der Literatur abhängig von der Primärtherapie und dem Nachbeobachtungszeitraum (Tab. 11).

Referenz	Patienten [n]	Inzidenz Lokalrezidiv [%]	Primärtherapie
Bernier et al. (2004)	334	18 / 31 ^a	Adj. RCT/RT
Budach et al. (2005)	384	50 / 63 ^a	Primäre RCT/RT
Cooper et al. (2004)	459	18 / 28 ^b	Adj. RCT/RT
Pignon et al. (2009)	682	63 / 75 ^a	RCT/InduktionsCT

Tab. 11: Inzidenz der Lokalrezidive nach simultaner Radiochemotherapie (primär/adjuvant), Induktionstherapie und alleiniger Radiotherapie (RT); a=5-Jahresdaten, b=2-Jahresdaten

3. Patientenkollektiv und Methodik

3.1. Einschlusskriterien

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste alle Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, die zwischen 03/2005 und 03/2007 in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg nach Operation einer kurativen simultanen Radiochemotherapie oder bei Inoperabilität einer definitiven simultanen Radiochemotherapie mit wöchentlich Cisplatin 40mg/m² unterzogen und retrospektiv analysiert wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten mit Nasopharynxkarzinomen und palliativ bestrahlte Patienten nicht berücksichtigt (siehe auch Kap. 3.2.2.). Die im Rahmen der Strahlentherapie applizierte Gesamtdosis betrug bei allen Patienten mindestens 50 Gy.

Als Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose wurde das Datum der histologischen Sicherung des Malignoms definiert.

Der Nachbeobachtungszeitraum wurde am 01.02.2010 abgeschlossen.

3.2. Patientenkollektiv

3.2.1. Soziodemographische Daten

Die Erhebung patientenspezifischer Parameter umfasste Daten zu Alter, Geschlecht, Diagnose sowie aktuellem Gesundheitszustand.

Für die weitere statistische Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, die sich in ihrer Behandlungsstrategie unterschieden. Patienten der Gruppe 1 ($n=51$; 70,8%) erhielten primäre perkutane RCT, Patienten der Gruppe 2 ($n=21$; 29,2%) postoperative Radiochemotherapie.

Die Gruppe der Patienten mit primärer RCT (Gruppe 1) bestand aus 42 (82,2%) Männern und 9 (17,8%) Frauen, die Gruppe der Patienten mit adjuvanter RCT aus 17 (78,3%) Männern und 4 (21,7%) Frauen.

In der Gruppe der primär behandelten Patienten (Gruppe 1) lag der Altersgipfel im Bereich zwischen 61 und 65 Jahren mit einem medianen Alter von 59,8 Jahren, während der Altersgipfel in der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten (Gruppe 2) zum Zeitpunkt der Diagnose bei 41 bis 45 Jahren mit einem medianen

Alter von 50,2 Jahren lag (Abb. 3, Tab. 12). Die Spannweite betrug in Gruppe 1 44 Jahre, in Gruppe 2 41 Jahre. Im T-Test (für unabhängige Stichproben) resultierte zwischen beiden Therapiearmen ein signifikanter Altersunterschied ($p=0,00$).

	Medianes Alter	Altersgipfel
Gruppe 1	59,8	61-65
Gruppe 2	50,2	41-45

Tab. 12: Altersverteilung in Gruppe 1 (primäre RCT) und 2 (adjuvante RCT); signifikanter Altersunterschied ($p=0,00$) zwischen beiden Therapiestrategien

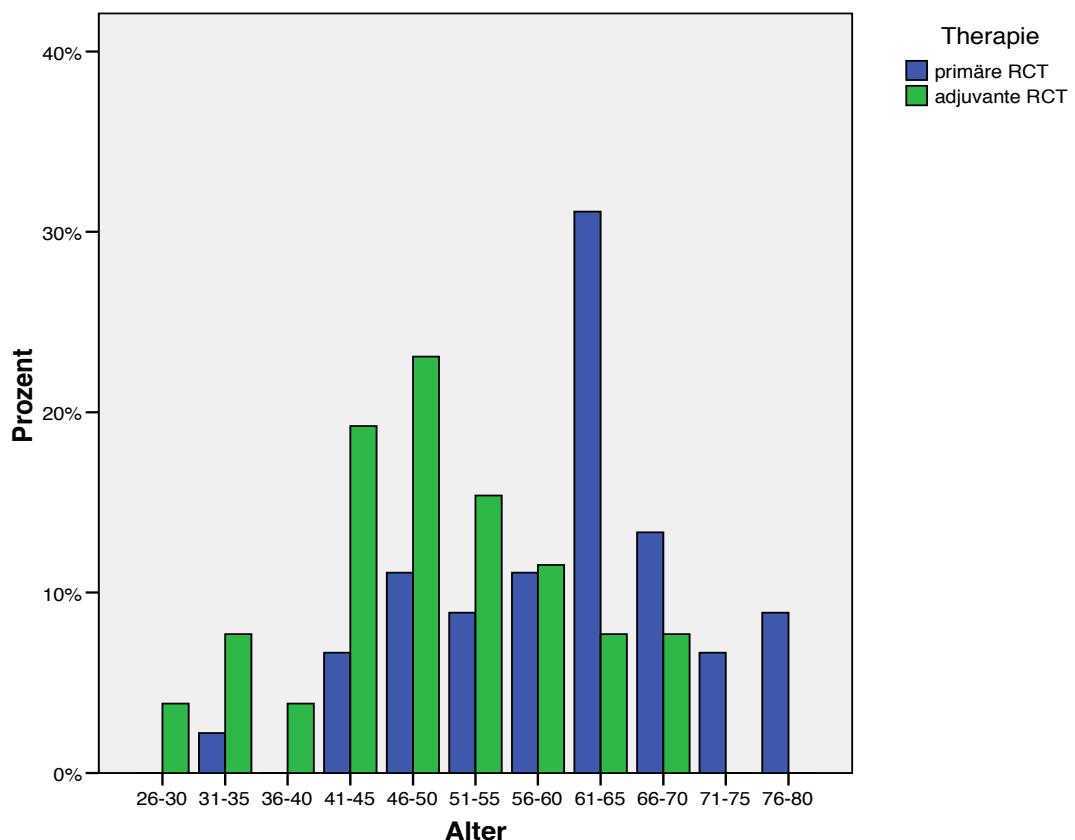


Abb. 3: Altersverteilung in Gruppe 1 (primäre RCT) und Gruppe 2 (adjuvante RCT)

3.2.2. Tumorlokalisierung

Patienten mit Nasopharynxkarzinomen wurden im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Karzinomen im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx, des Larynx und der Kieferhöhle. In den meisten Fällen handelte es sich beim Primärtumor um ein Karzinom des Oropharynx ($n=26/36, 1\%$), der Mundhöhle (Lippe, Wangenschleimhaut, Gingiva,

Mundboden, vordere 2/3 der Zunge, harter Gaumen) ($n=22/30,6\%$), des Hypopharynx ($n=14/19,4\%$) und des Larynx ($n=9/12,5\%$). Ein Tumor war in der Kieferhöhle lokalisiert (1,4%). Zwischen beiden Gruppen zeigten sich bezüglich der Lokalisation Unterschiede. Bildeten Karzinome des Oropharynx ($n=21/41,2\%$), der Mundhöhle ($n=11/21,6\%$) und des Hypopharynx ($n=10/19,6\%$) in Gruppe 1 $n=51$ die Mehrheit der Tumorentitäten, so waren in Gruppe 2 $n=21$ die meisten Tumore in der Mundhöhle ($n=12/57,1\%$) lokalisiert, 5 Tumore (23,8%) befanden sich im Oropharynx, 4 Tumore (19,1%) im Hypopharynx und ein Tumor im Larynx.

3.2.3. TNM-Klassifikation

Eine Übersicht der Häufigkeiten der T- und N-Stadien nach der TNM-Klassifikation (UICC 2003) im Gesamtkollektiv ($n=72$) liefert Tab. 13.

Bei den Patienten in Gruppe 1 ($n=51$) wurden 18 Tumore (35,3%) als T3, 21 Tumore (41,2%) als T4a und 5 Tumore (9,8%) als T4b gesichert, während in Gruppe 2 ($n=21$) 4 Malignome (19,0%) als T3 und 3 Malignome (14,3%) als T4a klassifiziert wurden.

	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	1/1,4	3/4,2	4/5,6	9/12,5	0/0
N1	3/4,2	1/1,4	4/5,6	0/0	0/0
N2a	0/0	0/0	1/1,4	2/2,8	1/1,4
N2b	4/5,6	3/4,2	2/2,8	4/5,6	1/1,4
N2c	1/1,4	4/5,6	9/12,5	6/8,3	2/2,8
N3	1/1,4	0/0	2/2,8	3/4,2	1/1,4

Tab. 13: Häufigkeiten der T- und N-Klassifikation (UICC 2003) im Gesamtkollektiv ($n=72$); [n/%)

Bei Patienten in Gruppe 1 befanden sich 9 Malignome (17,6%) im Stadium N2b, 15 (29,4%) im Stadium N2c und 6 (11,8%) im Stadium N3. In Gruppe 2 wurden bei 5 Patienten (23,8%) Malignome als N2b, bei 7 Patienten (33,3%) als N2c und bei einem Patienten (4,8%) als N3 klassifiziert.

Der Verdacht auf Fernmetastasen ergab sich mittels PET-CT nur in Gruppe 1 bei 2 Patienten (3,9%). Die Zahl der Patienten mit Lymphangiosis bzw. Hämagiosis belief sich in Gruppe 1 auf 4 Patienten (7,8%) bzw. 2 Patienten (3,9%), in Gruppe 2 dagegen auf 8 (38,1%) bzw. 3 Patienten (14,3%).

Der Befund war in Gruppe 1 mittels Probeexzision, in Gruppe 2 mittels OP-Präparat gewonnen worden.

Tumore des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx, die primär behandelt wurden, waren zum Diagnosezeitpunkt in einem fortgeschrittenen Stadium. Demzufolge waren in Gruppe 1 35,3% der Oropharynxkarzinome als T3 bzw. 52,9% als T4a- bzw. T4b-Tumore und 50,0% der Hypopharynxkarzinome als T4a-Tumore diagnostiziert worden, während Larynxkarzinome zu 75% im T3 bzw. zu 25% im T4a-Stadium erkannt worden waren. Dagegen waren alle adjuvant behandelte Tumore des Oropharynx im T1- bzw. T2-Stadium und des Hypopharynx im T2- (50%) und T4a-Stadium (50%) diagnostiziert worden.

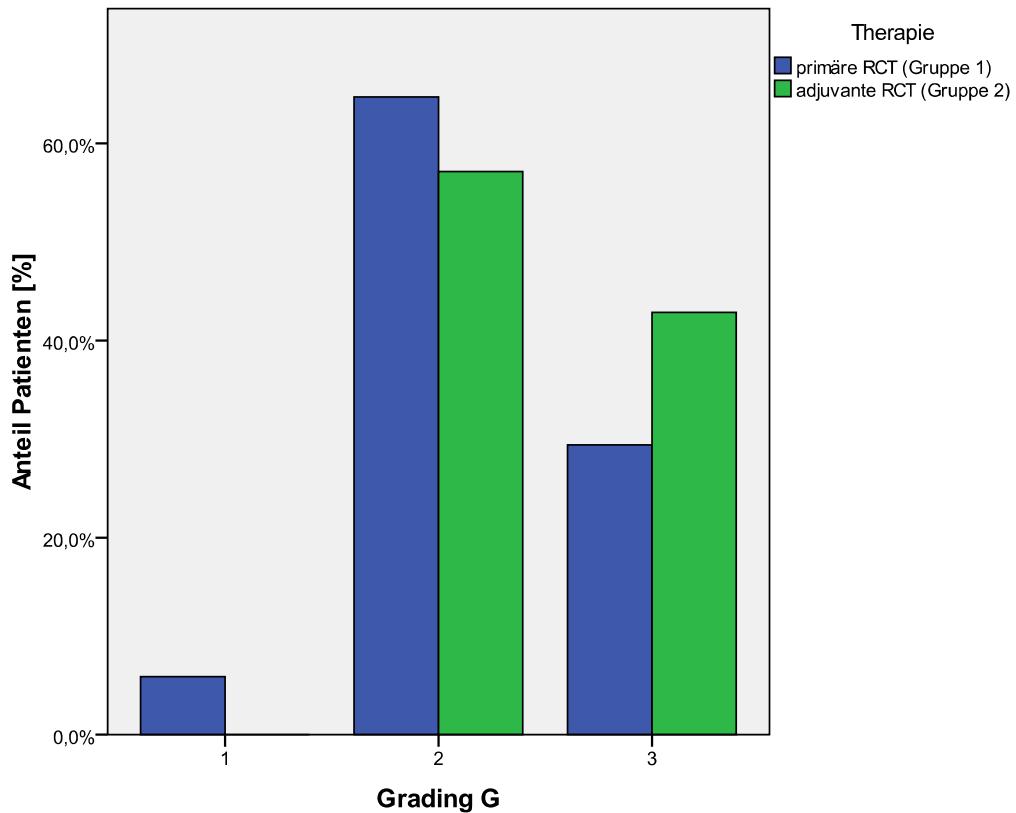
Neben der Ausdehnung des Primärtumors zum Diagnosezeitpunkt wurde auch der Nodalstatus von Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxtumoren zwischen beiden Gruppen verglichen. In Gruppe 1 waren 64,7% der Oropharynxtumore, 90,1% der Hypopharynxtumore und 37,5% der Larynxtumore $\geq N2b$. In Gruppe 2 waren alle Tumore des Oropharynx und 75,0% der Hypopharynxtumore $\geq N2b$. Bezuglich des Metastasenstatus waren in Gruppe 2 keine Fernmetastasen nachweisbar, während in Gruppe 1 jeweils ein Malignom des Oropharynx (5,8%) und des Hypopharynx (10,0%) bereits ossäre Metastasen gebildet hatte.

3.2.4. Histologie und R-Status

Histologisch erwiesen sich insgesamt 69 Tumore (95,8%) als Plattenepithelkarzinome (PEC), zwei (2,8%) als Lymphoepithelialkarzinome (LEC) und einer (1,4%) als sino-nasales Karzinom.

4,2% der Tumore wurden als gut differenziert (G1), 62,5% der Tumore als mäßig differenziert (G2) und 33,3% der Tumore als schlecht differenziert (G3) klassifiziert (Abb. 4). Adjuvant behandelte Tumore wiesen einen schlechteren Differenzierungsgrad auf.

Patienten nach R1 bzw. R2-Resektion wurden aufgrund der RT-Dosis zur Gruppe mit primärer RCT gezählt. In der Gruppe der primär behandelten Patienten (n=51) lag in 5 Fällen (9,8%) R1-Status und in 4 Fällen (7,8%) R2-Status vor. In der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten (n=21) lag in allen Fällen R0-Status vor.

**Abb. 4:** Grading von Gruppe 1 und Gruppe 2

3.2.5. Radiotherapie

Das therapeutische Konzept und die Dosierung basierten auf den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (www.degro.org).

Die perkutane Radiatio wurde an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Nach Immobilisation in einer individuell angefertigten, thermoplastischen Bestrahlungsmaske (Abb. 5) sowie Durchführung einer obligaten 3D-CT Planung (SOMATOM® Sensation Open, Siemens Medical Solutions, Erlangen) in Maske mit einer CT-Schichtdicke von 4mm erfolgte die individuelle Zielvolumendefinition im Bestrahlungsplanungssystem (Oncentra ®MasterPlan B.V., Nucletron, Veenendaal/NL, Version 1.4.3.1 bis 3.0) mit anschließender physikalischer Planung. In das Zielvolumen (PTV) war der Primärbefund sowie das betroffene lokoregionäre Lymphabflussgebiet (LAG) eingeschlossen. Die Radiatio erfolgte als intensitätsmodulierte Arctherapie (IMAT) bzw. als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) unter Verwendung von 6/15 MV bzw. 6 MV Photonen in ED von 1,8 Gy bis zu 2 Gy normofraktioniert 5mal pro Woche bzw. 3,2 Gy/Tag hyperfraktioniert (1,8/1,5 Gy) akzeleriert 10mal pro Woche (Tab.14,15).

1	2	3	4	5	6	7	Woche
↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	
x	x	x	x	x	x	x	
10Gy/ 2Gy	20Gy/ 2Gy	30Gy/ 2Gy	40Gy/ 2Gy	50Gy/ 2Gy	60Gy/ 2Gy	70Gy/ 2Gy	GD ED

Tab.14: Fraktionierungsschema normofraktionierte Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (x Cisplatin 40 mg/m², ↓ Radiotherapie, GD Gesamtdosis, ED Einzeldosis)

1	2	3	4	5	6	Woche
↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓	
x	x	x	x	x	x	
10Gy/ 2Gy	20Gy/ 2Gy	30Gy/ 2Gy	46,5Gy/ 1,8Gy	63Gy/ 1,8Gy	69,6Gy/ 1,5Gy	GD PTV1 PTV2

Tab.15: Fraktionierungsschema Hyperfraktioniert akzelerierte Radiochemotheapie (HART) bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (x Cisplatin 40mg/m², ↓ Radiotherapie, GD Gesamtdosis, PTV1 Zielvolumen 1, PTV2 Zielvolumen 2)



Abb. 5: Individuelles dreiteiliges thermoplastisches Bestrahlungsmaskensystem mit 2-Punktfixation und spezifischer Nackenschale

Bei 51 (71%) Patienten erfolgte eine primäre Radiochemotherapie (Gruppe 1). 21 (29%) Patienten (Gruppe 2) wurden postoperativ bestrahlt. In IMAT-Technik wurden 57 (79%) Patienten bestrahlt, in IMRT-Technik 15 (21%) Patienten.

Bei Patienten mit primärer Radiochemotherapie n=51 (Gruppe 1) erfolgte die Bestrahlung in 27 Fällen (52,9%) normofraktioniert und in 24 Fällen (47,1%) hyperfraktioniert akzeleriert. Mit 80,4% (n=41) war IMAT die am häufigsten verwendete Technik. In IMRT-Technik wurden 10 (19,6%) Patienten bestrahlt. Bei 23 Patienten (45,1%) musste die Strahlentherapie für die Dauer von maximal 2 Tagen unterbrochen werden. Feiertage, an denen keine Bestrahlung erfolgte, wurden ebenfalls als Unterbrechung der Therapie gewertet.

Alle Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie (Gruppe 2) n=21 wurden normofraktioniert bestrahlt. Die Strahlentherapie erfolgte als IMAT bei 16 (76,2%) Patienten. In IMRT-Technik wurden 5 (23,8%) Patienten bestrahlt. In 8 Fällen (32,9%) wurde die Therapie für maximal 2 Tage ausgesetzt. Hier wurden ebenfalls Feiertage als Unterbrechung der Therapie gewertet (Tab. 16).

Die Radiotherapie erreichte in Gruppe 1 und 2 jeweils eine mittlere Gesamtbehandlungsdauer von 46 Tagen. Die dabei verabreichte mittlere Gesamtdosis betrug in Gruppe 1 68,7 Gy, in Gruppe 2 64,8 Gy.

Radiotherapie	Gruppe 1		Gruppe 2	
	n	%	n	%
Fraktionierung:				
Normofraktioniert	27	52,9	21	100
Hyperfraktioniert akzeleriert	24	47,1	0	0
Technik:				
IMAT	41	80,4	16	76,2
IMRT	10	19,6	5	23,8
RT-Unterbrechung				
	23	45,1	8	38,1

Tab. 16: Bestrahlungstechnik Gruppe 1 und 2; RT-Unterbrechung: Feiertage wurden ebenfalls als Unterbrechung der Radiotherapie gewertet

3.2.6. Chemotherapie

Alle Patienten n=72 erhielten eine Monotherapie mit Cisplatin einmal pro Woche in einer Dosierung von 40mg/m² Körperoberfläche als i.v.-Infusion über 90 Minuten unter Supportivtherapie mit Antiemese und Hyperhydration. Geplant waren jeweils sechs Zyklen simultan zur Radiotherapie. Die erste Cisplatin-Gabe wurde initial spätestens drei Tage nach Beginn der Strahlentherapie verabreicht. Vor jeder Applikation wurden routinemäßig Laborparameter untersucht.

In Gruppe 1 n=51 (primäre RCT) wurde Cisplatin durchschnittlich in 5 Zyklen bis zu einer mittleren Kumulativdosis von 326,08mg absolut verabreicht. Die mittlere Zyklenzahl belief sich in Gruppe 2 n=21 (postoperative RCT) auf 5 Zyklen mit einer mittleren Kumulativdosis von 355,95mg.

Zusätzlich wurde ausgewertet, wie viele Patienten n=72 eine Grenzdosis von mindestens 200mg/m² Cisplatin bezogen auf die Körperoberfläche (CisCD200) als Zieldosis erhielten. 43 Patienten (59,7%) konnten mindestens 5 Zyklen Cisplatin absolvieren, darunter erreichten 38 Patienten (52,8%) CisCD200 (Tab. 18 und 19), 34 Patienten erhielten eine Zieldosis < CisCD200.

Chemotherapie	Standard – abweichung		Minimum		Maximum		Mittelwert	
Gruppe	1	2	1	2	1	2	1	2
Zyklen	1	1	1	3	6	6	4,59	4,77
Kumulative Dosis [mg]	97	82	80	210	480	480	326	356

Tab. 17: Gesamtdauer und absolute Kumulativdosis Chemotherapie Gruppe 1 und 2

Zyklen						
	1	2	3	4	5	6
Gruppe 1	1 / 2,0	3 / 5,9	3 / 5,9	15 / 29,4	16 / 31,4	13 / 25,5
Gruppe 2	0	0	2 / 9,5	5 / 23,8	8 / 38,1	6 / 28,6

Tab. 18: Erreichte maximale Zyklanzahl pro Patient von Gruppe 1 und 2 [n/ %]

Grenzdosis	$\geq 200\text{mg}/\text{m}^2$	$< 200\text{mg}/\text{m}^2$
Gruppe 1	25/49,0	26/51,0
Gruppe 2	13/61,9	8/38,1

Tab. 19: erreichte kumulative Grenzdosis $200\text{mg}/\text{m}^2$ (CisCD200) als Zieldosis von Gruppe 1 und 2 [n/%)

Änderungen im Protokoll umfassten vorzeitigen Abbruch der Therapie ohne Fortsetzung, eine Modifikation der Cisplatindosis, Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin und eine Unterbrechung der Therapie mit Wiederaufnahme (Pause) (Tab. 20).

Betrachtet man das Teilkollektiv mit primärer Radiochemotherapie (Gruppe 1), so konnte bei 23 von 51 Patienten (45,1%) die Chemotherapie ohne Änderung des Protokolls durchgeführt werden. Panzytopenie (32%; n=21) und Nephrotoxizität (18%; n=13) führten hauptsächlich zur Änderung im Chemoprotokoll. In 17 Fällen (33,3%) musste die Therapie vorzeitig abgebrochen werden, in 6 Fällen (11,8%) wurde eine Modifikation notwendig, in 3 Fällen (5,9%) wurde Cisplatin durch Carboplatin ersetzt und in 2 Fällen (3,9%) wurde das Intervall verlängert.

In dem Teilkollektiv mit adjuvanter Therapie konnte man einen planmäßigen Verlauf bei 11 von 21 Patienten (52,4%), einen Abbruch der Therapie bei 6 Patienten (28,6%), sowie eine Modifikation bei 4 Patienten (19,0%) beobachten. Ein Wechsel auf Carboplatin oder eine Unterbrechung der Therapie war bei keinem Patienten notwendig (Tab. 20). Auch hier waren die Gründe für die Änderung des Chemoprotokolls Panzytopenie (9%; n=6) und Nephrotoxizität (4%; n=3).

Verlauf Chemotherapie	Gruppe 1 n=51		Gruppe 2 n=21		Gesamt n=72	
	n	%	n	%	n	%
Normaler Verlauf	23	45,1	11	52,4	34	47,2
Abbruch	17	33,3	6	28,6	23	31,9
Modifikation	6	11,8	4	19,0	10	13,9
Wechsel auf Carboplatin	3	5,9	0	0	3	4,2
Pause	2	3,9	0	0	2	2,8

Tab. 20: Verlauf der Chemotherapie im Gesamtkollektiv bzw. in den Teilkollektiven Gruppe 1 und 2; Abbruch: vorzeitiger Abbruch der Therapie ohne Fortsetzung, Modifikation: Änderung der Cisplatindosis, Pause: vorzeitiger Abbruch der Therapie mit verzögter Fortsetzung

3.2.7. Laborparameter

Aufgrund der Hämatotoxizität Cisplats wurden hämatologische Parameter wie Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin vor, während und nach der Chemotherapie routinemäßig kontrolliert. Es wurden jeweils die Mindestwerte unter Therapie analysiert (maximaler Toxizitätsgrad) und retrospektiv anhand der CTC-Kriterien (Tab. 21) klassifiziert.

Hämatologische Parameter	CTC°				
	1	2	3	4	5
Leukozyten [/ mm^3]	<4000-3000	<3000-2000	<2000-1000	<1000	Tod
Thrombozyten [/ mm^3]	<150.000-75.000	<75.000-50.000	<50.000-25.000	<25.000	Tod
Hämoglobin [g/dl]	<13,5-10,0	<10,0-8,0	<8,0-6,5	<6,5	Tod

Tab 21: CTC-Klassifikation Version 3.0 des National Cancer Institute (NCI) [Stand 2006]

Serumkreatinin dient als Nierenfunktionsparameter. Um eine drohende Funktionsverschlechterung hervorgerufen durch Cisplatin frühzeitig zu erkennen, wurden Werte für Serumkreatinin routinemäßig kontrolliert. Die Werte für Serumkreatinin vor, während und nach der Therapie wurden ausgewertet und anhand der Normwerttabelle des Labors des Uniklinikums Regensburg klassifiziert (Tab. 22). Werte oberhalb des Normwerts galten als pathologisch.

	Männer	Frauen
Serumkreatinin [mg/dl]	0,5 – 1,1	0,5 – 0,9

Tab. 22: Normwerte für Serumkreatinin am Uniklinikum Regensburg (Stand: 22.05.2007)

Aufgrund der mangelnden ausreichenden Verfügbarkeit der Laborparameter im Follow up, konnten hier nur die Akuttoxizitäten analysiert werden.

3.3. Datenerhebung

Für die retrospektive Analyse wurden die Strahlentherapie- und die Chemotherapieprotokolle herangezogen. Klinische und histopathologische Befunde sowie Laborbefunde wurden gesichtet und systematisch ausgewertet.

Der Schweregrad der Akut- und Spättoxizitäten wie Mukositis-, Radiodermatitis-, Xerostomie- und Dysphagie-Grade wurden, soweit nicht prospektiv erfasst, retrospektiv gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand des Karnofsky-Index bewertet. Patienten fanden sich zur Nachsorge nach Therapieende nach 6 Wochen, dann alle 3 Monate die ersten zwei Jahre und danach halbjährlich in den Kliniken und Polikliniken der Hals-Nasen-Ohrenkunde (HNO) und/oder Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg ein.

Daten, die nicht zur Verfügung standen, wurden als fehlend gewertet.

Informationen zu Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf wurden dabei den Krankenakten der Klinik für HNO und/oder Strahlentherapie des Universitätsklinikums Regensburg entnommen. Die Daten derer Patienten, die nicht zur Nachsorge erschienen, wurden mit Hilfe weiterer behandelnder Ärzte sowie des Tumorzentrums Regensburg e.V. ermittelt und systematisch ausgewertet.

3.4. Datenerfassung und Datenauswertung

Die gesammelten Daten wurden mittels des Programms Microsoft Office Standard Edition 2003 für Windows in einer Excel-Tabelle archiviert.

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 17.0 für Windows durchgeführt. Die Verteilungsmuster der verschiedenen Parameter wurden deskriptiv dargestellt. Für eine Assoziationsanalyse zwischen Verteilungshäufigkeit und untersuchtem Merkmal kam der chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde der Zeitraum von der Tumorerdiagnose bis zum 01.02.2010 betrachtet. Die Berechnung der Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten wurde unter Berücksichtigung zensierter Daten mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und mit dem Log-rank-Test auf statistische Signifikanz

durchgeführt. Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p<0,05$ galten als signifikant. Das Konfidenzintervall betrug 95%. Die Univarianz- bzw. Multivarianz- Analyse erfolgte vor dem Hintergrund tumor- und therapieassozierter Einflussparameter wie Therapiestrategie, Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, CisCD200 (kumulative Mindestdosis von 200mg/m² Cisplatin), Karnofsky-Index, Toxizität, Bestrahlungsmodus sowie Mukositis. Als Parameter für die Toxizität wurde der Hämoglobinwert Hb herangezogen, wobei zwischen $Hb \geq 10\text{g/dl}$ (CTC° 0/1) und $Hb < 10\text{g/dl}$ (CTC° 2/3) diskriminiert wurde. Untersucht wurden dabei die Werte zu Therapiebeginn $Hb_{\text{prä}}$ und die Mindestwerte im Therapieverlauf Hb_{min} .

Analog zur Berechnung der Überlebenszeitwahrscheinlichkeit wurde die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Fragestellung lautete, wie viele Patienten nach Therapieabschluss lokalrezidivfrei überlebten.

Ebenfalls wurde hier der Einfluss der oben genannten Parameter auf die lokoregionäre Tumorkontrolle untersucht.

4. Ergebnisse

Patientencharakteristika	Gruppe 1 n=51		Gruppe 2 n=21		Gesamt n=72	
	n	%	n	%	n	%
Geschlecht:						
weiblich	9	18	4	19	13	18
männlich	42	82	17	81	59	82
Tumorlokalisation:						
Oropharynx	21	41	5	24	26	36
Mundhöhle	11	22	11	52	22	31
Hypopharynx	10	20	4	19	14	19
Larynx	8	16	1	5	9	13
Kieferhöhle	1	1	0	0	1	1
Tumorstadium:						
T1	5	10	5	24	10	14
T2	2	4	9	43	11	15
T3	18	35	4	19	22	31
T4a	21	41	3	14	24	33
T4b	5	10	0	0	5	7
N0	13	25	4	19	17	23
N1	4	8	4	19	8	11
N2a	4	8	0	0	4	6
N2b	9	18	5	24	14	19
N2c	15	29	7	33	22	31
N3	6	12	1	5	7	10
M1	2	4	0	0	2	3
Grading:						
G1	3	6	0	0	3	4
G2	33	65	12	57	45	63
G3	15	29	9	43	24	33
L1	4	8	8	38	12	16
V1	2	4	3	13	5	7
Histologie:						
PEC	49	96	20	95	69	96
LEC	1	2	1	5	2	3
kleinzelliges Carcinom	1	2	0	0	1	1

Tab. 23: Patientencharakteristika

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug median 24 Monate (1-50 Monate).

Patienten- und tumorspezifische Charakteristika sind in Tab. 23 zusammengefasst.

4.1. Toxizitäten

4.1.1. Veränderung des Karnofsky-Index unter RCT

Es wird deutlich, dass sich adjuvant behandelte Patienten (OP+RCT) vor der Therapie durch eine bessere körperliche Verfassung als primär behandelte Patienten auszeichneten (Abb. 6), wobei sich im Verlauf der Therapie der Allgemeinzustand insgesamt in beiden Gruppen zunehmend verschlechterte. Zu Therapiebeginn lag der Karnofsky-Index in Gruppe 1 (n=47) bei einem Mittelwert von 80,6%, in Gruppe 2 (n=17) bei 84,1% ($p=0,2$). Bei Therapieabschluss betrug der Mittelwert in Gruppe 1 (n=41) 73,6%, in Gruppe 2 (n=15) 75,3% ($p=0,6$) (Abb. 7).

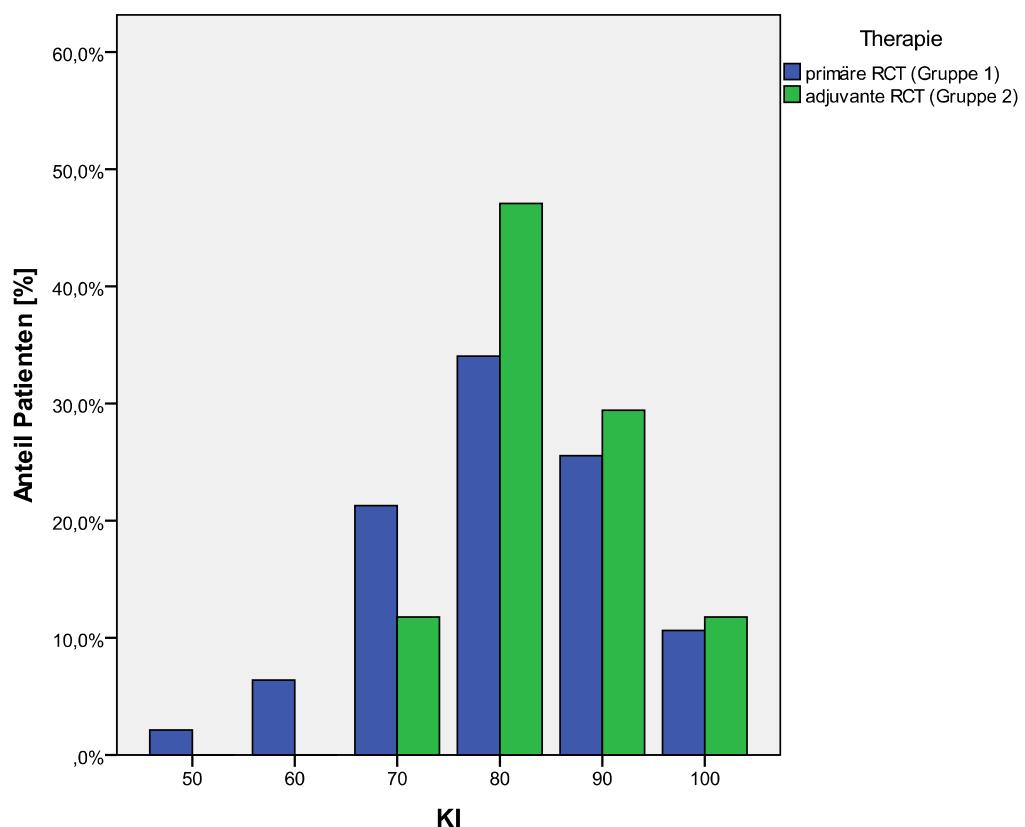


Abb. 6: Karnofsky-Index (KI) zu Therapiebeginn Gruppe 1 und 2

Ergebnisse

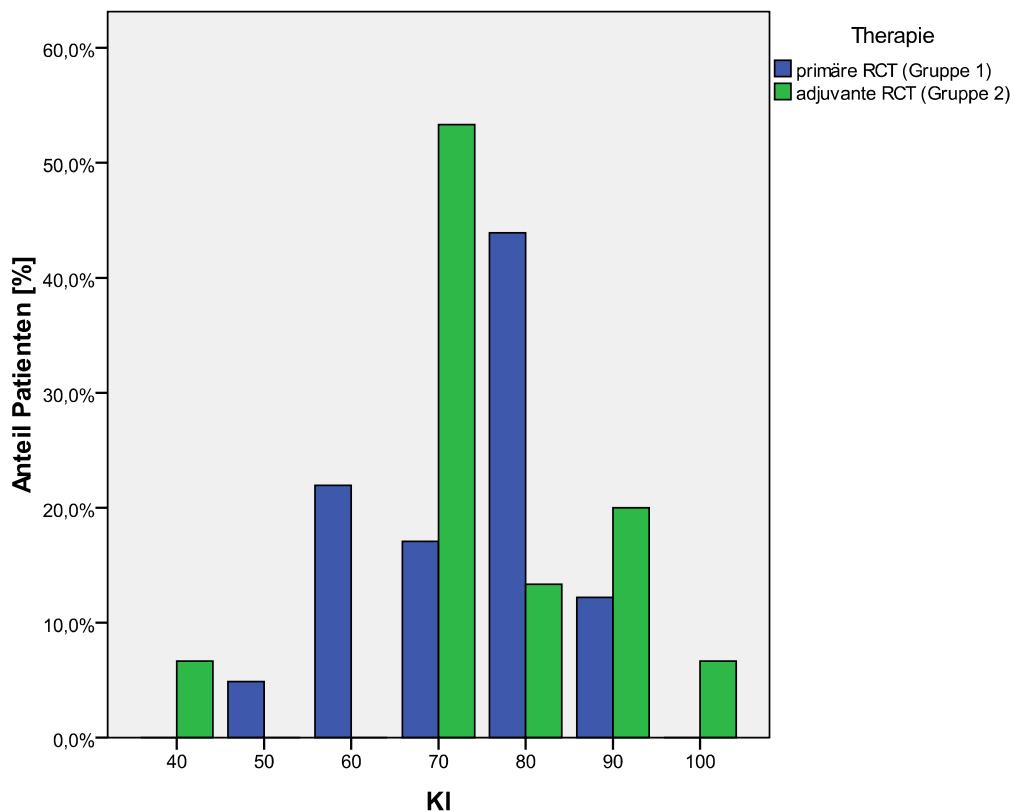


Abb. 7: Karnofsky-Index (KI) zu Therapieende Gruppe 1 und 2

4.1.2. Mukositis, Xerostomie, Dysphagie und Radiodermatitis

Die Anzahl der insgesamt auswertbaren Patienten und die schweren Akuttoxizitäten im Gesamtkollektiv (n=72) sind in Tab. 24 dargestellt.

Eine schwere Mukositis (≥ 3 CTC) wurde in Gruppe 1 bei 29 von 49 auswertbaren Patienten (59,2%) und in Gruppe 2 bei 9 von 19 Patienten (47,4%) beobachtet (Abb. 8).

In Gruppe 1 konnte bei 3 von 48 Patienten (6,3%), in Gruppe 2 bei 1 von 18 Patienten (1,2%) eine schwere Xerostomie (≥ 3 CTC) beobachtet werden. Die Mehrheit der adjuvant behandelten Patienten (77,8%) entwickelte während der Therapie höchstens eine Xerostomie CTC⁰. (Abb. 9).

Eine schwere Dysphagie (≥ 3 CTC) entwickelten 20 von 47 Patienten (42,6%) aus Gruppe 1 bzw. 6 von 19 Patienten (31,6%) aus Gruppe 2.

Bei 5 von 45 der primär behandelten Patienten (10,9%) manifestierte sich eine Dermatitis CTC³, in der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten kam es zu keiner schweren Dermatitis (Abb. 11).

Ergebnisse

Toxizität	Toxizität CTC°3/4 [%]
Mukositis	59,8 (38/68)
Radiodermatitis	7,8 (5/64)
Dysphagie	38,5 (26/66)
Xerostomie	6,1 (4/66)
Leukopenie	16,7 (11/66)
Thrombopenie	0 (0/66)
Anämie	1,5 (1/66)

Tab. 24: Schwere Toxizitäten (CTC°3/4) primärer und adjuvanter Radiochemotherapie bezogen auf das Gesamtkollektiv (erkrankte Patienten/auswertbare Patienten)

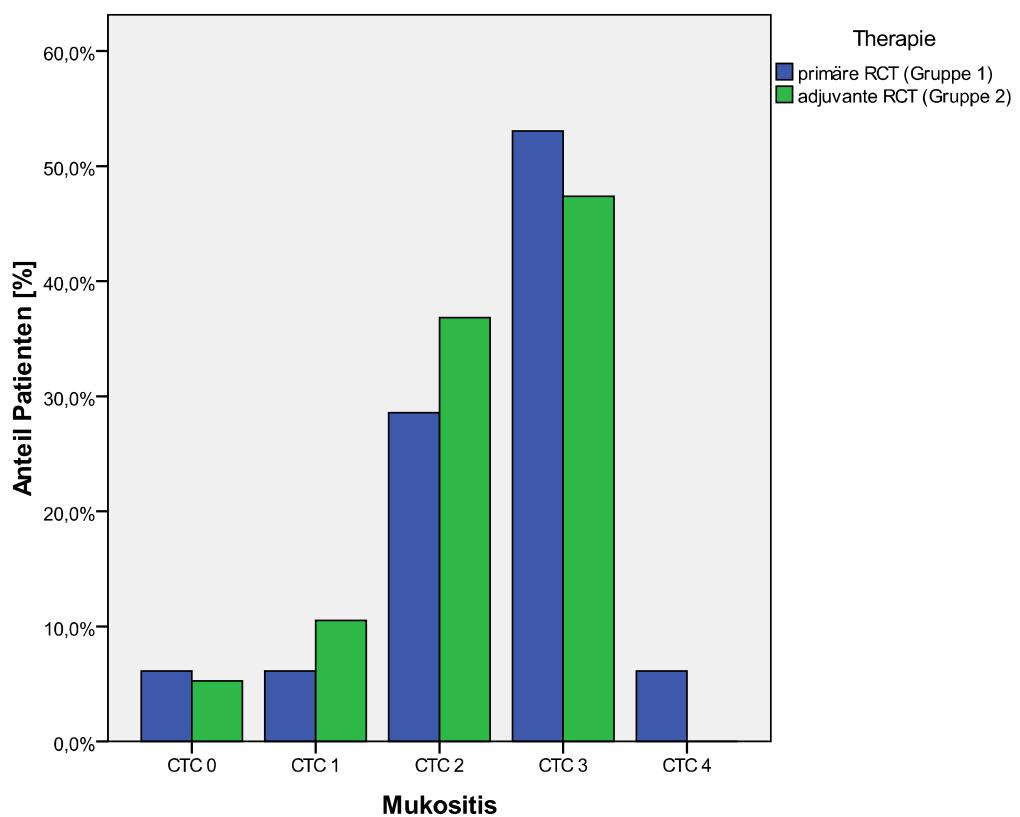


Abb. 8: Mukositis nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2 (Maximalwerte im Therapieverlauf)

Ergebnisse

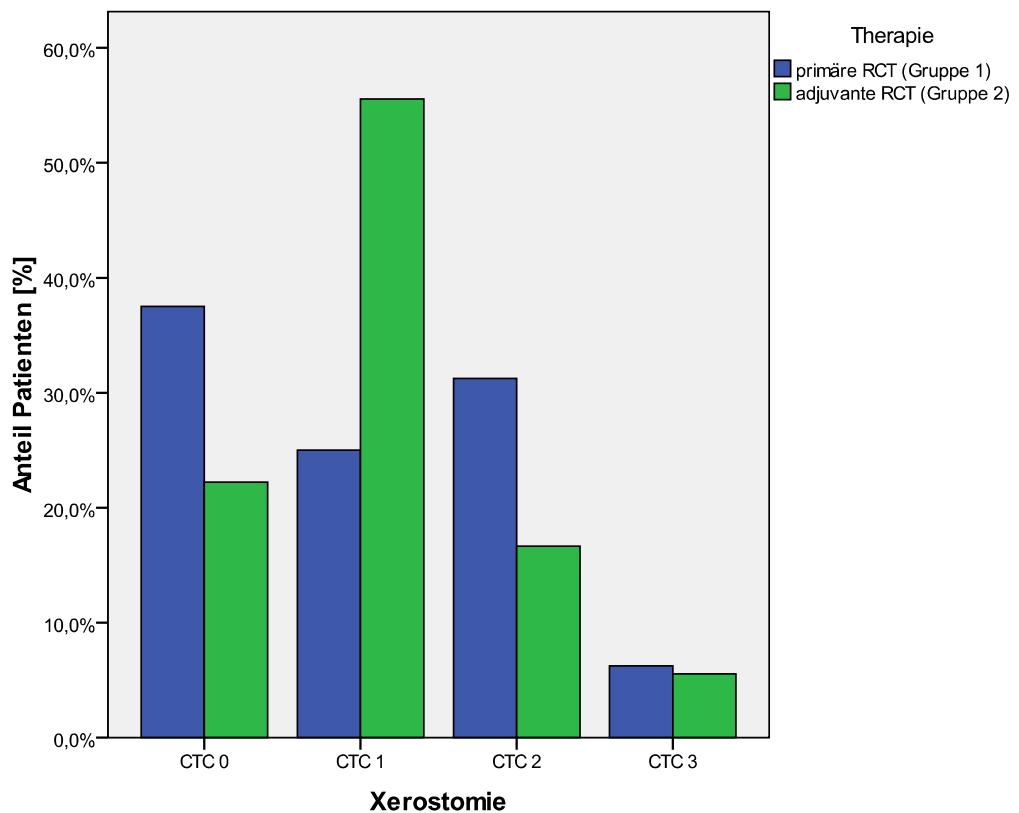


Abb. 9: Xerostomie nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2 (Maximalwerte im Therapieverlauf)

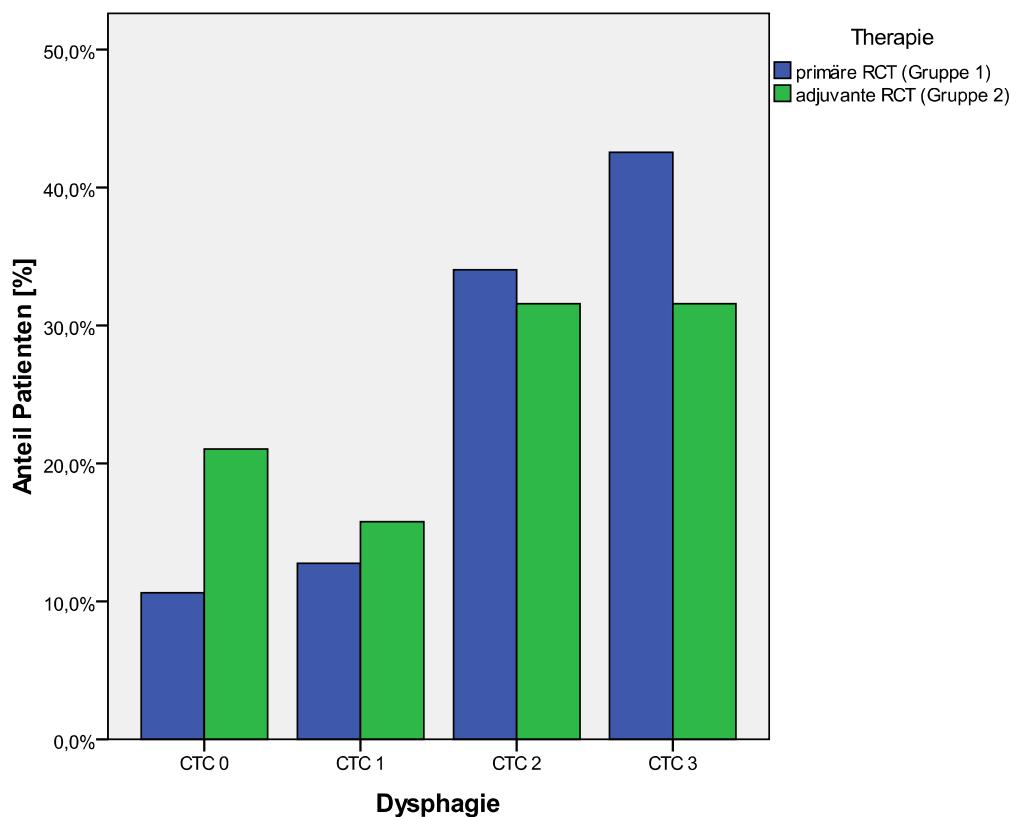


Abb. 10: Dysphagie nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2 (Maximalwerte im Therapieverlauf)

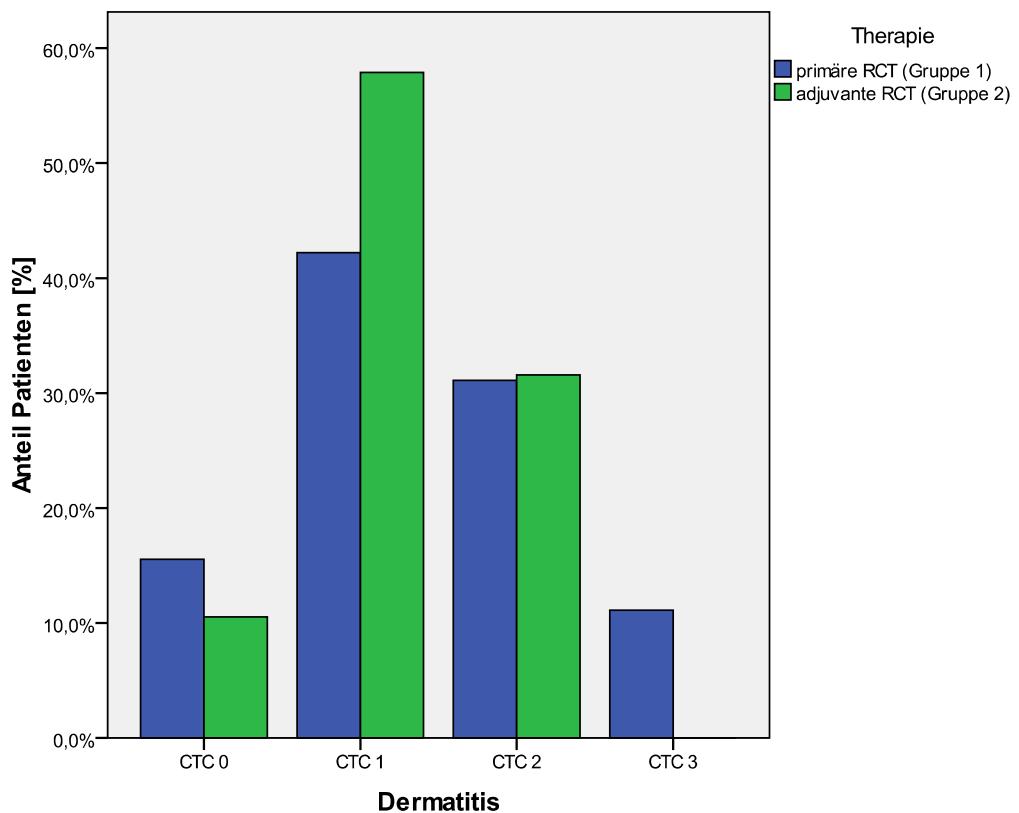


Abb. 11: Radio-Dermatitis nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2 (Maximalwerte im Therapieverlauf)

4.1.3. Hämatologische Parameter

Die jeweils schweren Akuttoxizitäten ($\geq 3^{\circ}$ CTC), die im Gesamtkollektiv (n=72) beobachtet wurden, sind in Tab. 24 zusammengefasst. Im Verlauf der Therapie konnte eine schwere Leukopenie ($\geq 3^{\circ}$ CTC) in Gruppe 1 (n=48) bei 10 Patienten (20,8%), in Gruppe 2 (n=18) bei einem Patienten (5,6%) beobachtet werden ($p=0,5$) (Abb. 12).

Thrombozytenwerte unterschieden sich nur geringfügig in beiden Gruppen, wobei bei keinem Patienten eine schwere Thrombopenie ($\geq 3^{\circ}$ CTC) festgestellt wurde. Nur ein Patient (2,0%) aus Gruppe 1 (n=48) erlitt eine Thrombopenie CTC2.

Der prätherapeutische Hämoglobinwert lag in Gruppe 1 (n=48) bei 3 Patienten (6,3%) und in Gruppe 2 (n=18) bei 2 Patienten (11,1%) unter 10g/dl (CTC2/3) ($p=0,5$). Unter laufender Therapie konnte in Gruppe 1 (n=48) bei 21 Patienten (43,8%) und in Gruppe 2 (n=18) bei 6 Patienten (33,3%) ein Hämoglobinwert unter 10g/dl (CTC2/3) festgestellt werden ($p=0,6$) (Abb.13). Nur 1 Patient (2,1%) aus Gruppe 1 erlitt eine schwere Anämie CTC3.

Ergebnisse

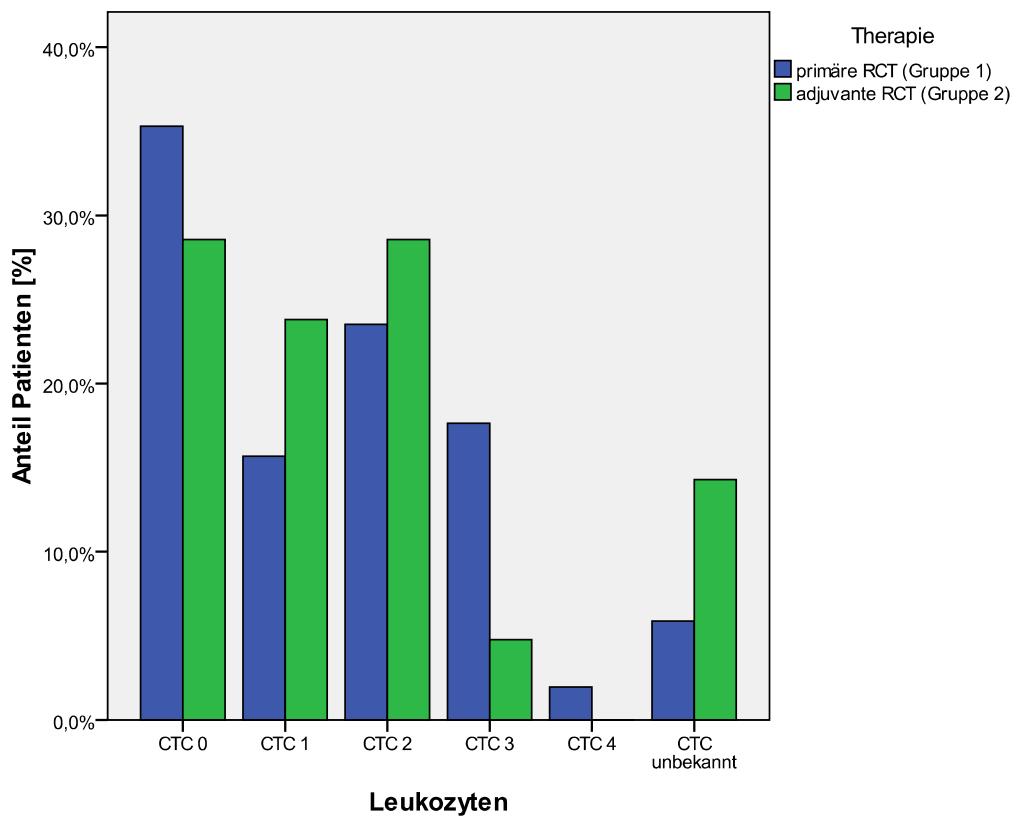


Abb. 12: Mindestwerte Leukozytenzahl unter Therapie nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2

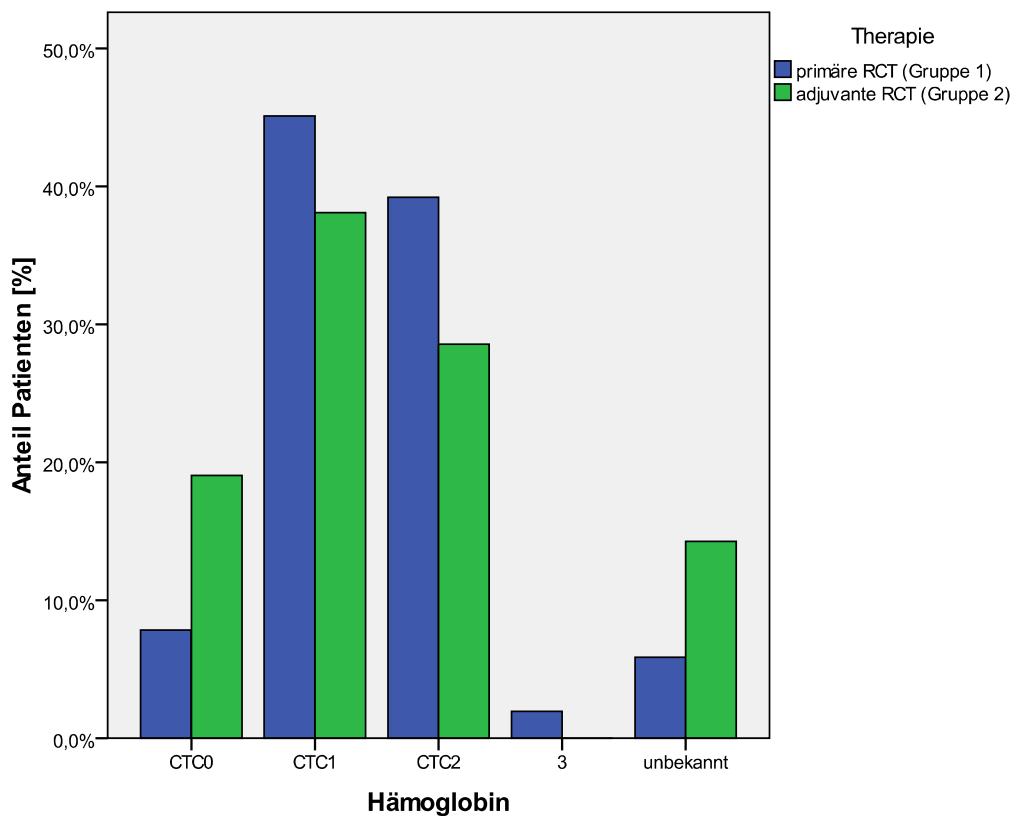


Abb. 13: Mindestwerte Hämoglobin unter Therapie nach CTC 3.0 Gruppe 1 und 2

4.1.4. Serumkreatinin

Die Untersuchung der Werte ergab, dass sich die Serumkreatininwerte während und nach der Therapie im Gesamtkollektiv bei 48 von 66 (72,7%), in Gruppe 1 bei 35 von 48 (68,6%) und in Gruppe 2 bei 15 von 18 auswertbaren Patienten (83,3%) annähernd gleich im Normbereich befand ($p=0,5$) (Abb. 14). In Gruppe 1 konnte eine Verschlechterung der Ausgangswerte bei 9 Patienten (18,7%) im Verlauf der Therapie beobachtet werden, während sich die Werte in Gruppe 2 bei 2 Patienten (11,1%) verschlechterten. Bei 13 primär behandelten Patienten (18%) und 3 adjuvant behandelten Patienten (4%) machte diese Nephrotoxizität eine Umstellung der laufenden Chemotherapie notwendig.

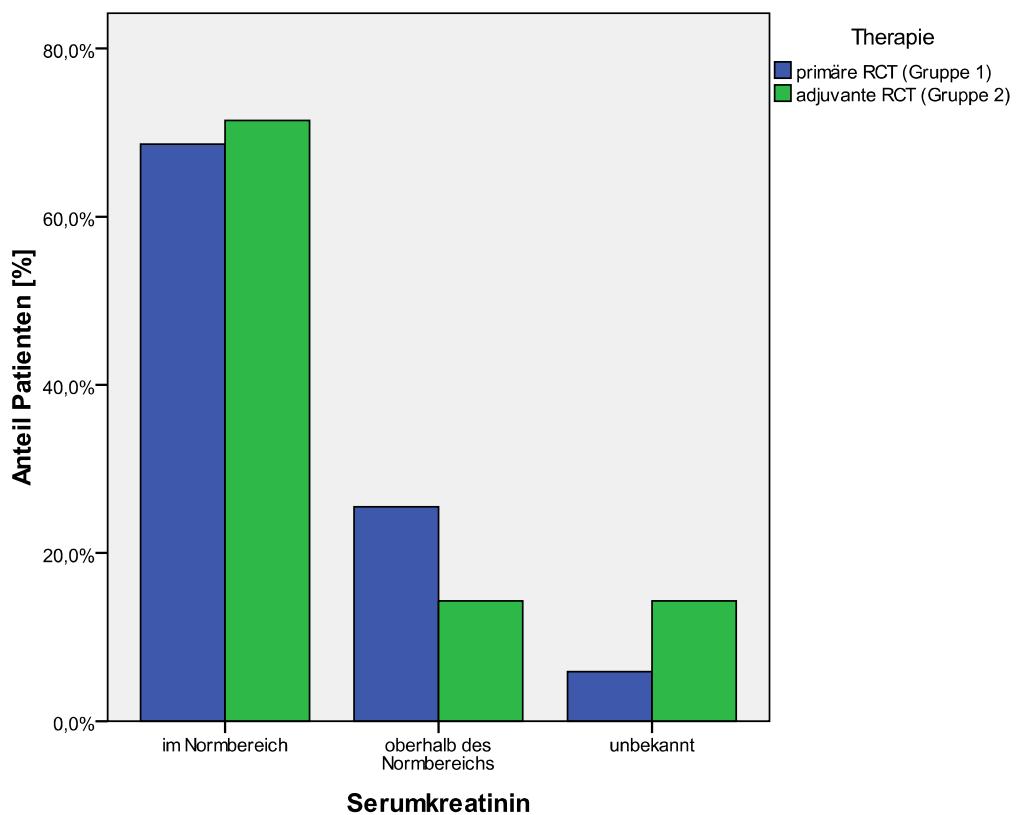


Abb. 14: Serumkreatinin [mg/dl] Gruppe 1 und 2

4.2. Gesamtüberleben

4.2.1. Gesamtüberleben insgesamt

Das mediane Gesamtüberleben betrug 43 Monate. Nach 12 bzw. 24 Monaten ergab sich ein Anteil Überlebender von 81,8% bzw. 58,9% (Abb. 15).

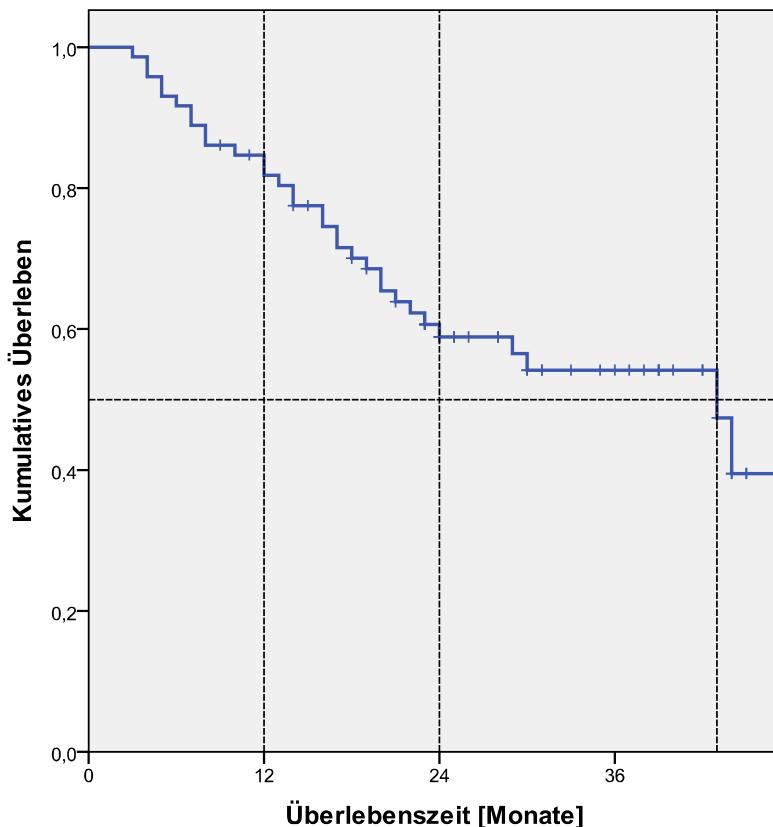


Abb. 15: Gesamtüberleben Gesamtkollektiv ($n=72$); Anteil Überlebender nach 12, 24 und 43 Monaten

4.2.2. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Therapiestrategie

Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe der primär bestrahlten Patienten (Gruppe 1) bei 43 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben konnte für Gruppe 2 nicht berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender der adjuvant bestrahlten Patienten bei über 50,0% lag. Die 1 bzw. 2-Jahresüberlebensrate betrug in Gruppe 1 78,3% bzw. 55,0%, in Gruppe 2 90,5% bzw. 68,6% (Log rank-Test: $p= 0,264$) (Abb. 16).

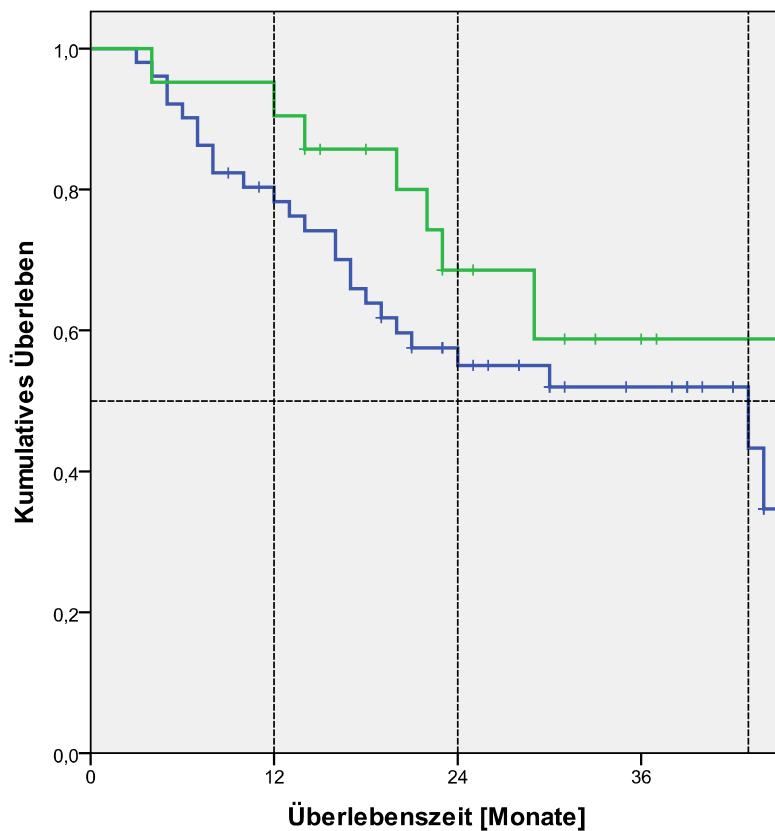


Abb. 16: Gesamtüberleben in Gruppe 1 und 2 im Follow up (blaue Kurve: primäre RCT; grüne Kurve: adjuvante RCT); Anteil Überlebender nach 12, 24 und 43 Monaten

4.2.3. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

Das Gesamtüberleben zeigte eine Altersabhängigkeit, wobei das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der unter 60-Jährigen bei 43 Monaten, in der Gruppe älter oder gleich 60 Jahre bei 29 Monaten lag. Für die Patienten unter 60 Jahren ergaben sich nach 12 Monaten bzw. nach 24 Monaten Überlebensraten von 86,8% bzw. 64,0%, für Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, 75,9% bzw. 52,6% (Log rank-Test: $p= 0,367$) (Abb. 17).

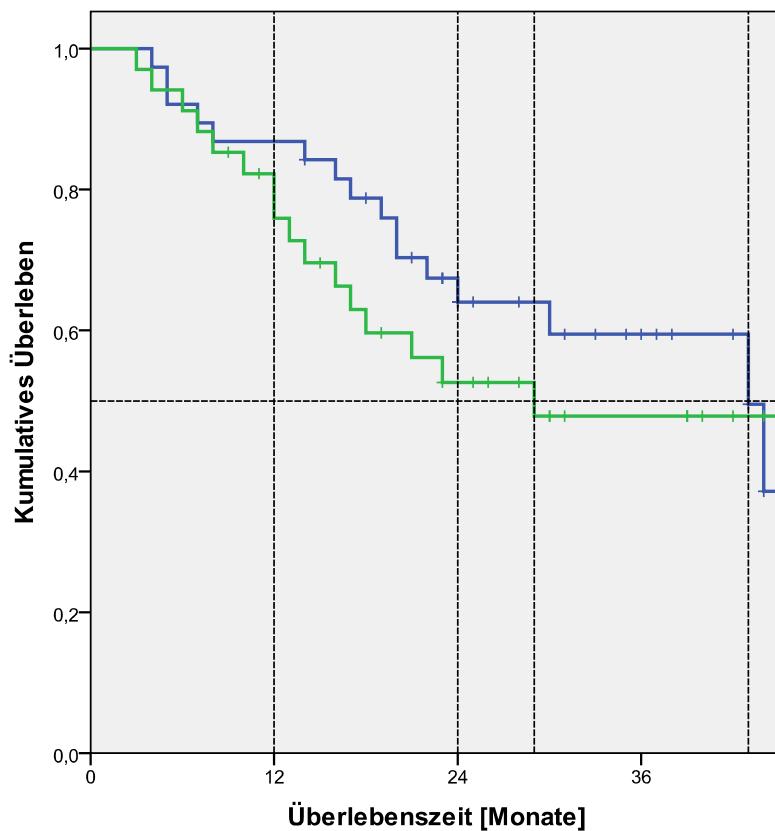


Abb. 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter (blaue Kurve: < 60 Jahre; grüne Kurve: ≥ 60 Jahre); Anteil Überlebender nach 12, 24, 29 und 43 Monaten

4.2.4. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Geschlecht

Das Gesamtüberleben zeigte keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. Das mediane Gesamtüberleben betrug für das männliche Geschlecht 44 Monate, für das weibliche Geschlecht 43 Monate. Nach 12 bzw. 24 Monaten ergab sich für Frauen eine Überlebensrate von 84,6% bzw. 67,7%, für Männer 81,3% bzw. 56,8% (Log rank-Test: $p= 0,676$).

4.2.5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Tumorgröße

Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich abhängig vom T-Stadium. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit T3-, T4a- und T4b- Tumoren betrug 43 Monate. Für Patienten mit T1- und T2-Tumoren konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender bei über 50,0% lag. Nach 12 bzw. 24 Monaten ergab sich für

die Stadien T1 und T2 eine Überlebensrate von 90,5% bzw. 70,5%, für die Stadien $\geq T3$ 78,3% bzw. 54,0% (Log rank-Test: $p= 0,235$).

4.2.6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Nodalstatus

Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte keinerlei Abhängigkeit vom Nodalstatus. Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten mit Stadium N2c und N3 43 Monate. Für Patienten mit Stadium N0 und N1 bzw. Stadium N2a und N2b konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender bei über 50% lag. Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten betrugen für die Stadien N0 und N1 79,8% bzw. 57,6%, für die Stadien N2a und N2b 83,3% bzw. 61,9% und für N2c und N3 82,8% bzw. 57,8% (Log rank-Test: $p=0,713$).

4.2.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Differenzierungsgrad

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit G1-Tumoren betrug 19 Monate, mit G3-Tumoren 43 Monate. Für Patienten mit G2-Tumoren konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender bei über 50,0% lag. Nach 12 bzw. 24 Monaten betrug die Überlebensrate für G1 ($n=3$), G2 ($n=44$) bzw. G3 ($n=24$) 100% bzw. 33%, 79,9% bzw. 57,7% und 83,1% bzw. 64,7% (Log rank-Test: $p= 0,682$).

4.2.8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Fraktionierung der Strahlentherapie

Ziel dieser Analyse war zu zeigen, ob Patienten mit primärer RCT einen Überlebensvorteil durch HART gegenüber Patienten mit primärer RCT bei Normofraktionierung und sequentiellem Boost hatten.

Das Gesamtüberleben zeigte sich abhängig von der Fraktionierung. Bei Patienten mit Normofraktionierung und sequentiellem Boost betrug das mediane Gesamtüberleben 30 Monate, bei Patienten mit HART 44 Monate. Nach HART ergab sich eine 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate von 88,5% bzw. 56,6%. Nach Normofraktio-

nierung und sequentiellm Boost lag die Überlebensrate bei 67,8% bzw. 54,2%. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p= 0,256$).

4.2.9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CisCD200

Das mediane Geamtüberleben für Patienten ohne CisCD200 betrug 29 Monate. Für Patienten, die CisCD200 erreichten, konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender bei über 50,0% lag. Nach 12 bzw. 24 Monaten ergab sich eine Überlebensrate für Patienten mit CisCD200 von 86,7% bzw. 66,3%, für Patienten ohne CisCD200 von 76,4% bzw. 50,6% (Log rank-Test: $p= 0,131$) (Abb.18).

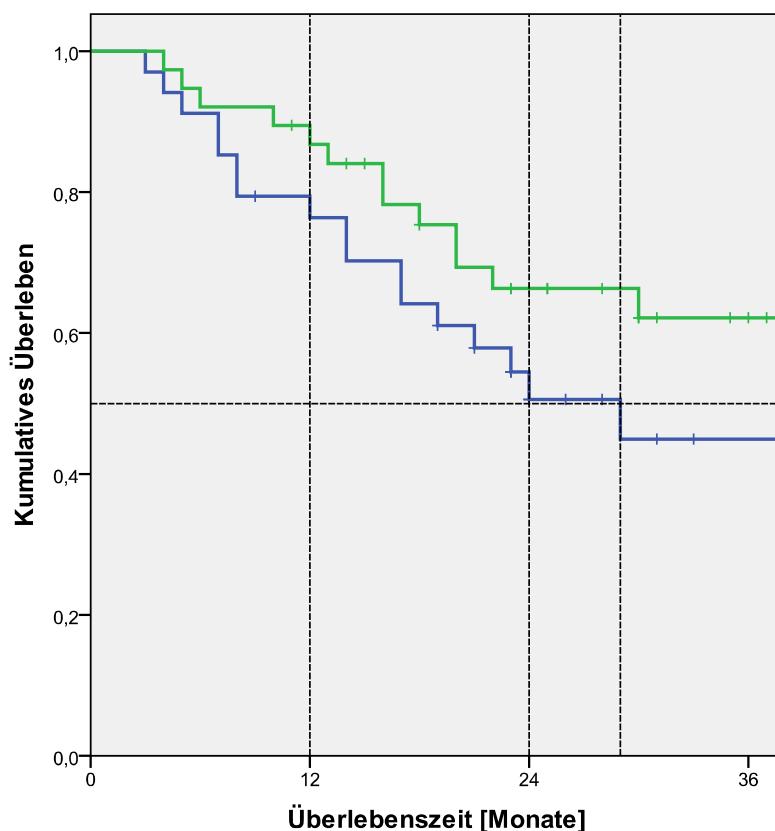


Abb. 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CisCD200 (grüne Kurve: erreichte Dosis \geq CisCD200; blaue Kurve: erreichte Dosis $<$ CisCD200); Anteil Überlebender nach 12, 24 und 29 Monaten

4.2.10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Karnofsky-Index

Das Gesamtüberleben war abhängig vom prätherapeutischen Karnofsky-Index KI. Bei Patienten mit einem KI <80 zu Therapiebeginn betrug das mediane Gesamtüberleben 19 Monate, bei Patienten mit einem KI ≥ 80 43 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte einen deutlichen Unterschied zugunsten eines hohen KI. Bei Patienten, die am Therapieanfang einen Karnofsky-Index <80 hatten, betrug die Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten 61,9% bzw. 48,1%. Bei Patienten mit einem Karnofsky-Index ≥ 80 lag die Überlebensrate bei 87,4% bzw. 64,1% (Abb. 19). Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit war im Log rank-Test mit $p=0,114$ nicht signifikant.

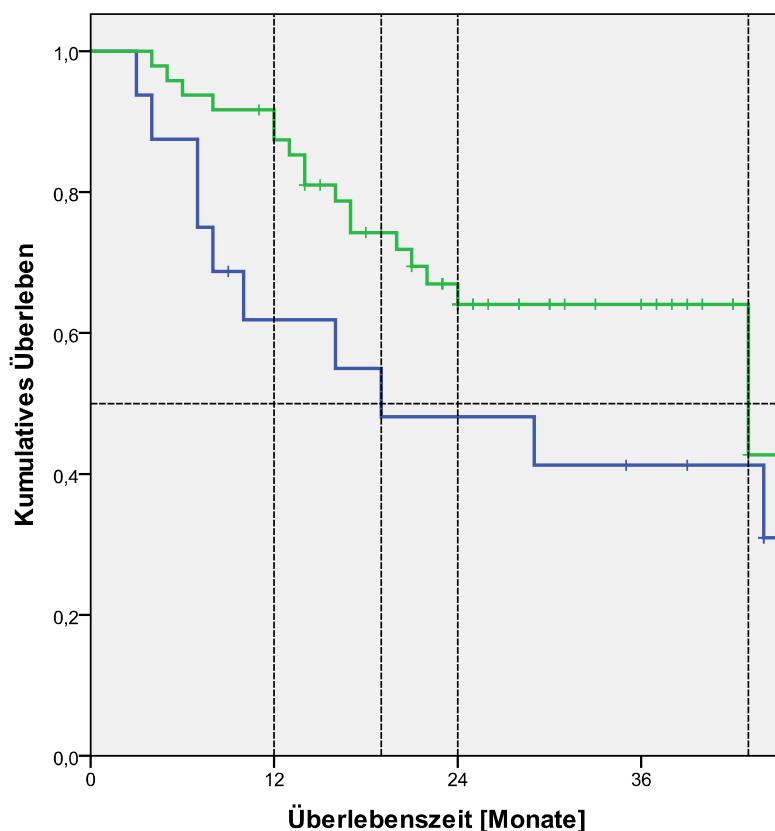


Abb. 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom initialen Karnofsky Index (grüne Kurve: KI ≥ 80 ; blaue Kurve: KI <80); Anteil Überlebender nach 12, 19, 24 und 43 Monaten

4.2.11. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert

Das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten mit einem prätherapeutischen Hämoglobinwert $Hb_{prä} \geq 10\text{g/dl}$ höher (44 Monate) als bei Patienten mit einem $Hb_{prä} < 10\text{g/dl}$ (29 Monate).

Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem Hämoglobinwert unter Therapie $Hb_{min} < 10\text{g/dl}$ lag bei 21 Monaten. Für Patienten mit einem $Hb_{min} \geq 10,0\text{g/dl}$ konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil Überlebender bei über 50,0% lag.

Der initiale Hämoglobinwert hatte keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach 12 bzw. 24 Monaten zeigte sich für $Hb_{prä}$ CTC0/1 eine Überlebensrate von 80,2% bzw. 59,9%, für CTC2/3 80,0% bzw. 60,0% (Log rank-Test: $p=0,473$).

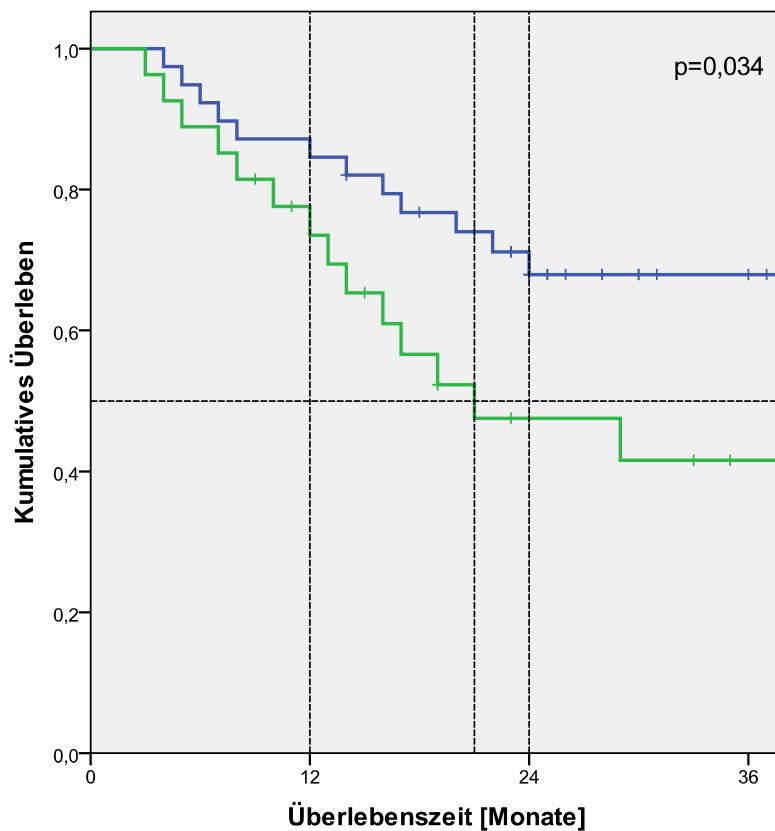


Abb. 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hämoglobin Hb_{min} (grüne Kurve: $Hb \geq CTC 2$; blaue Kurve: $Hb \leq CTC 1$); Anteil Überlebender nach 12, 21 und 24 Monaten

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war deutlich abhängig vom Hämoglobinwert unter laufender Therapie Hb_{min} . Bezuglich Hb_{min} CTC°0/1 ergab sich nach 12 bzw. 24 Monaten eine Überlebensrate von 84,6% bzw. 67,9%, bezüglich Hb_{min} CTC° 2/3 73,5% und 47,5% (Abb. 20). Im Log rank- Test ($p=0,034$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

4.2.12. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Mukositis

Es zeigte sich kein Einfluss der Mukositis auf das Überleben. Mukositisgrade CTC°≤2 und CTC°>2 wurden hierbei diskriminiert.

Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Patienten mit einer Mukositis CTC°>2 43 Monate, bei Patienten mit einer Mukositis CTC°≤2 41 Monate. Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate lag für CTC°≤2 bei 84,6% bzw. 58,1%, für CTC°>2 bei 74,0% bzw. 58,1%. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (Log rank-Test: $p= 0,459$).

4.3. Lokoregionäre Tumorkontrolle

Neben der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde analog die lokoregionäre Tumorkontrolle untersucht.

4.3.1. Lokoregionäre Tumorkontrolle gesamt

Die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug median 44 Monate ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HNO-Tumors.

Die Analyse der lokoregionären Tumorkontrolle bezogen auf alle Patienten ergab, dass nach 12 bzw. 24 Monaten nach Therapieende bei 96,8% bzw. 86,6% der Patienten sich kein Hinweis auf die Bildung eines Rezidivs fand (Abb. 21).

4.3.2. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Therapiestrategie

Die lokoregionäre Tumorkontrolle war deutlich abhängig von der Therapiestrategie. Die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle bei primär behandelten Patienten betrug 44 Monate, bei adjuvant behandelten Patienten konnte kein Medianwert berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil der Rezidivfreiheit bei über 50% lag. Primär behandelte Patienten zeigten nach 12 bzw. 24 Monaten Nachbeobachtungszeit eine Rezidivfreiheit von 95,3% bzw. 83,5%. Bei adjuvant behandelten Patienten lag der Anteil rezidivfreier Überlebender bei 93,3% nach 12 und 24 Monaten (Log rank- Test: $p= 0,103$).

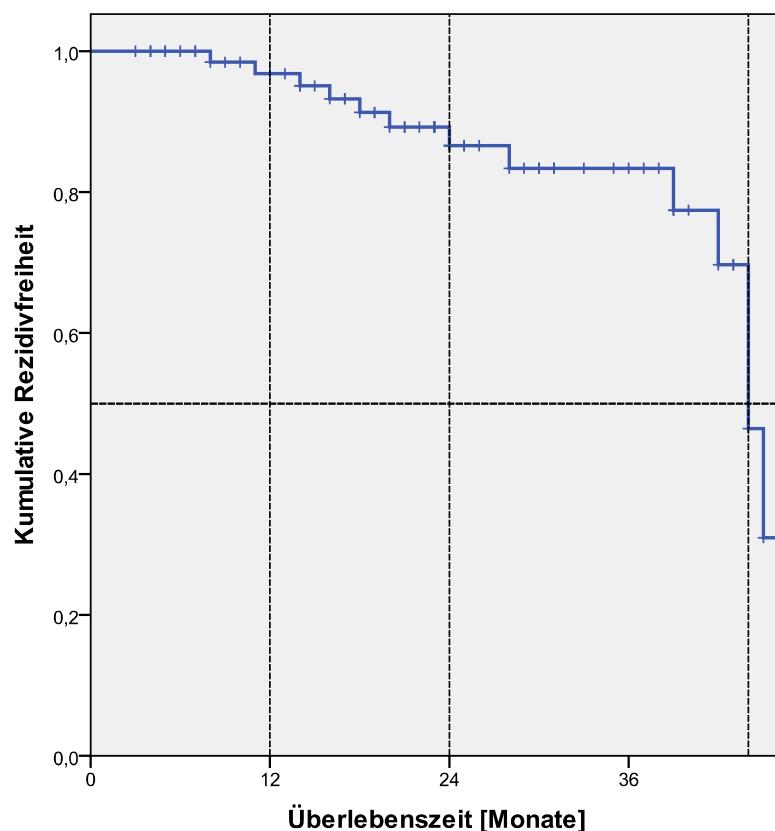


Abb. 21: Anteil rezidivfreier Patienten im Nachbeobachtungszeitraum; Rezidivfreiheit nach 12, 24 und 44 Monaten; nach 44 Monaten ist ein steiler Abbruch zu beobachten

4.3.3 Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Geschlecht

Die geschlechtsspezifische Analyse des rezidivfreien Überlebens ergab, dass nach 12 bzw. 24 Monaten männliche Patienten eine niedrigere Rezidivfreiheit von 96,1% bzw. 83,6% als weibliche Patienten mit einer Rezidivrate von jeweils 100% aufwiesen (Log rank-Test: $p=0,062$).

4.3.4. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Alter

Bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle zeigten sich keine altersspezifischen Unterschiede. Die lokoregionäre Tumorkontrolle bei Patienten mit einem Alter <60 Jahre betrug median 44 Monate, bei Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahre 42 Monate. Patienten, die zu Therapiebeginn jünger als 60 Jahre waren, wiesen nach 12 bzw. 24 Monaten eine Rezidivfreiheit von 96,9% bzw. 85,8%, Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, eine Rezidivfreiheit von 93,1% bzw. 88,2% (Log rank-Test: $p= 0,296$).

4.3.5. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Tumogröße

Die lokoregionäre Tumorkontrolle zeigte sich unabhängig von der Tumogröße. Die lokoregionäre Tumorkontrolle bei Patienten mit T1/T2-Tumoren betrug median 45 Monate, bei Patienten mit Tumor $\geq T3$ 44 Monate. 90,9% der Patienten mit T1- und T2-Tumoren waren nach 12 bzw. 24 Monaten rezidivfrei. War der Primärtumor $\geq T3$, lag der Anteil rezidivfreier Patienten bei 95,4% bzw. 84,5% (Log rank-Test: $p= 0,153$).

4.3.6. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Nodalstatus

Die lokoregionäre Tumorkontrolle zeigte keine Abhängigkeit vom Nodalstatus. Die lokoregionäre Tumorkontrolle bei Patienten mit N0/1 betrug median 45 Monate, bei Patienten mit N2a/b oder N2c/3 44 Monate. Bei Patienten mit N0- oder N1- Status konnte bei 100% bzw. 88,5% nach 12 bzw. 24 Monaten kein Hinweis auf ein Rezidiv festgestellt werden. Bei Patienten mit N2a- oder N2b-Status lag dieser Anteil bei 87,8% bzw. 78,1%, bei Patienten mit N2c- oder N3-Status bei 100% bzw. 90,5% (Log rank-Test: p= 0,705).

4.3.7. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von histologischem Differenzierungsgrad

Die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle lag bei Patienten mit G2- und G3-Tumor bei 44 Monaten. Für Patienten mit G1-Tumoren konnte keine mediane Tumorkontrolle berechnet werden, da nach 50 Monaten (Ende des Follow up) der Anteil rezidivfreier Patienten bei über 50,0% lag. Nach 24 Monaten lag der Anteil rezidivfreier Patienten mit G1-Status (n=3) bei 66,7%, bei Patienten mit G2-Status (n=44) bei 84,4%, bei Patienten mit G3-Status (n=24) bei 94,4% (Log rank-Test: p= 0,262).

4.3.8. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von der Fraktionierung der Strahlentherapie

Die lokoregionäre Tumorkontrolle zeigte keine Abhängigkeit von der Fraktionierung. Bei primär bestrahlten Patienten nach HART betrug die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle 44 Monate. Für Patienten mit Normofraktionierung und sequentiellem Boost konnte kein Medianwert berechnet werden, da nach 50 Monaten der Anteil rezidivfreier Patienten bei über 50,0% lag. Von den primär behandelten Patienten, die nach dem HART-Protokoll bestrahlt wurden, lag nach 12 bzw. 24 Monaten die Rezidivfreiheit bei 95,8% bzw. 84,8%. Nach Normofraktionierung und sequentiellem Boost lag die Rezidivfreiheit bei 94,4% bzw. 80,4% (Log rank-Test: p= 0,871).

4.3.9. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von CisCD200

Die lokoregionäre Tumorkontrolle zeigte keine Abhängigkeit von der kumulativen Cisplatindosis. Die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle betrug für Patienten, die CisCD200 erhielten, 45 Monate, wobei nach 12 bzw. 24 Monaten die lokoregionäre Tumorkontrolle bei 97,1% bzw. 86,7% lag. Für Patienten ohne CisCD200 betrug die lokoregionäre Tumorkontrolle 44 Monate mit einer Rezidivfreiheit nach 12 bzw. 24 Monaten von 92,7% bzw. 86,1% (Log rank-Test: $p=0,661$).

4.3.10. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index zeigte keinen Einfluss auf die lokoregionäre Tumorkontrolle. Die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle betrug bei Patienten mit einem $KI < 80$ 44 Monate. Für Patienten mit einem $KI \geq 80$ konnte kein Medianwert berechnet werden, da nach 50 Monaten der Anteil rezidivfreier Patienten bei über 50,0% lag. Bei Patienten, die zu Therapieanfang einen $KI < 80$ aufwiesen, lag die Rezidivfreiheit nach 24 Monaten bei 91,7%. Bei Patienten mit einem sehr gutem Allgemeinzustand ($KI \geq 80$) lag der Anteil rezidivfreier Überlebender bei 88,5% (Log rank-Test: $p=0,914$).

4.3.11. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Hämoglobinwert

Die lokoregionäre Tumorkontrolle war unabhängig vom Hämoglobinwert. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert $Hb_{min} \leq CTC^1$ betrug die lokoregionäre Tumorkontrolle median 44 Monate, bei Patienten mit $Hb_{min} \geq CTC^2$ 42 Monate. Bei Patienten, die im Therapieverlauf einen Hämoglobinwert $Hb_{min} \leq CTC^1$ aufwiesen, lag die lokoregionäre Tumorkontrolle nach 12 bzw. 24 Monaten bei 97,1% bzw. 89,7%, mit $Hb_{min} \geq CTC^2$ lag bei 95,0% bzw. 89,4% (Log rank-Test: $p=0,302$).

4.3.12. Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Mukositis

Die lokoregionäre Tumorkontrolle zeigte sich umgekehrt proportional zum Mukositisgrad. Die mediane lokoregionäre Tumorkontrolle betrug bei Patienten mit einer schweren Mukositis ($CTC > 2$) 44 Monate. Nach 50 Monaten (Ende des Follow up) lag bei Patienten mit einer milden Mukositis ($CTC \leq 2$) die lokoregionäre Tumorkontrolle über 50,0%. Nach 24 Monaten lag der Anteil rezidivfreier Patienten mit einer Mukositis $CTC \leq 2$ bei 92,9%, mit einer Mukositis $CTC > 2$ bei 80,7% (Log rank-Test: $p = 0,089$) (Abb. 22).

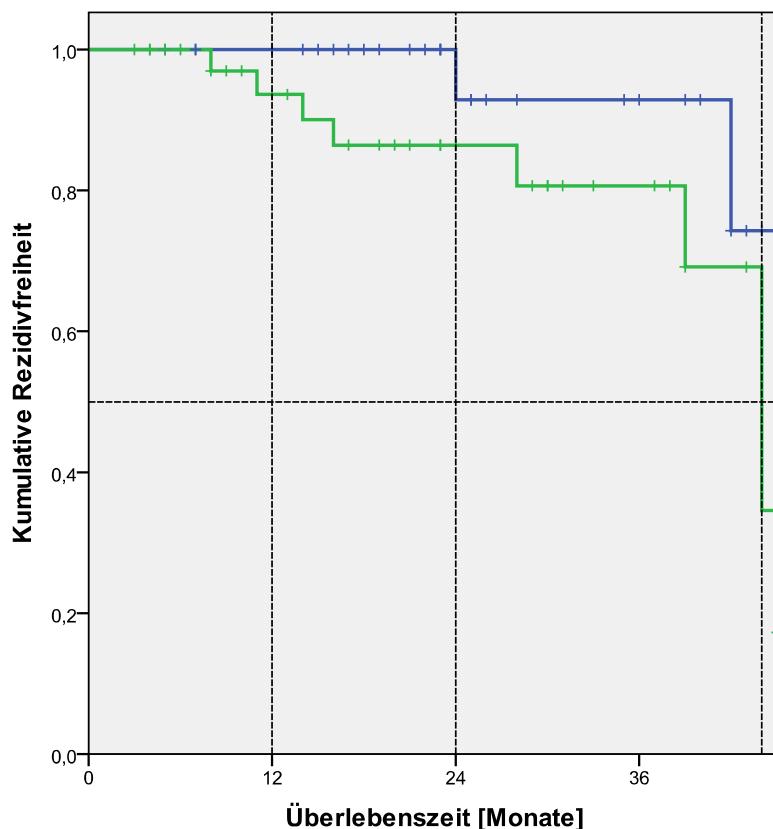


Abb. 22: Lokoregionäre Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Mukositis (grüne Kurve: $CTC > 2$, blaue Kurve: $CTC \leq 2$); Rezidivfreiheit nach 12, 24 und 44 Monaten

5. Diskussion

Für die Behandlung fortgeschrittener Tumore im Kopf-Hals-Bereich existieren bis heute keine evidenzbasierten Leitlinien im Sinne einer S3-Linie. Jahrelang galten Operation und nachfolgende Bestrahlung lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome als Therapiemodalität der Wahl. Bei Inoperabilität des Tumors erfolgte eine definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Die normofraktionierte Strahlentherapie als alleinige Therapiemodalität, die lange Zeit Standardtherapie bei nicht-resektablen Kopf-Hals-Tumoren war, resultierte in niedrigen Überlebensraten (<25%) und niedriger lokoregionärer Tumorkontrolle (2-Jahres Tumorkontrollrate <20%) [ADELSTEIN et al. (2003), AL-SARRAF (2002), MCKENNA (1996), VOKES et al. (1993)].

Zur Optimierung dieser Therapieergebnisse wurden unterschiedliche Therapieregime entwickelt. Bachaud et al. konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass die simultane Chemotherapie sowohl in primärer als auch in adjuvanter Situation zu einer deutlichen Erhöhung des Gesamtüberlebens (2-Jahresrate 72% vs. 46%, 5-Jahresrate 36% vs. 13%) und der lokoregionären Tumorkontrolle (2-Jahresrate 84% vs. 59%, 5-Jahresrate 70% vs. 55%) führt [BACHAUD et al. (1996)]. Dieser Effekt wurde in weiteren Arbeiten von unter anderem Bernier und Cooper unterstrichen [EL-SAYED et NELSON (1996), BROWMAN et al. (2001), BERNIER et al. (2004), COOPER et al. (2004)]. Die Meta-Analyse der MACH-NC Gruppe lieferte ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil von 6,5% in 5 Jahren für die simultane Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. Dabei zeigte sich die simultane Radiochemotherapie der Induktionschemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens (5-Jahresrate 27,8% vs. 24,3%) und der lokoregionären Tumorkontrolle (5-Jahresrate 50,8% vs. 47,5%) als überlegen [PIGNON et al. (2009)].

Ein wesentliches Problem der Kombination der Radiotherapie mit der Chemotherapie ist das potentielle Auftreten von Akut- und Spättoxizitäten, die lebensbedrohlich enden können. Als die häufigsten therapieassoziierten Akuttoxizitäten treten neben Schwindel, Gewichtsverlust und Übelkeit Hämatotoxizität (Leukopenie und Anämie) und Mukositis [BACHAUD (1996)] auf. So konnte bei Al-Sarraf (Cisplatin 100mg/m² an den Tagen 1, 22 und 43 und Radiotherapie (60 Gy)) aufgrund der schweren Akuttoxizitäten die optimale Radiochemotherapie aber bisher noch nicht definiert werden [AL-SARRAF et al. (1997)].

5.1. Radiotherapie

Neben der simultanen Chemotherapie verbessern zudem veränderte Fraktionierungsschemata in der Radiotherapie das Outcome für Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Verglichen mit normofraktionierter Strahlentherapie können durch die hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie (HART) als alleinige Modalität sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokoregionäre Tumorkontrolle signifikant erhöht werden [HORIOT (1997), FU (2000), BOURHIS et al. (2006), BUDACH et al. (2006)]. Bourhis konnte in seiner Arbeit zeigen, dass veränderte Fraktionierungsregime (hyperfraktioniert/akzeleriert) gegenüber normofraktionierten Regimen nach 5 Jahren einen signifikant höheren Überlebensvorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und der lokoregionären Tumorkontrolle aufwiesen. Außerdem konnte eine signifikante altersspezifische Abhängigkeit des Gesamtüberlebens und der lokoregionären Tumorkontrolle beobachtet werden. Gerade jüngere Patienten (<50 Jahre) profitierten vom hyperfraktioniertem/akzeleriertem Behandlungsschema [BOURHIS et al. (2006)].

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie stellen Mukositis und Dermatitis dar, zu den typischsten chronischen Nebenwirkungen zählen Nackenfibrose, Knochenfibrose, Myelitis und Schleimhautnekrose. Bourhis konnte unter akzeleriert fraktionierter Radiotherapie eine erhöhte Rate an schwerer Mukositis feststellen. Das Auftreten von Spättoxizitäten unterschied sich nicht zwischen beiden Behandlungsschemata [BOURHIS et al. (2006)].

Eine Studie von Jeremic et al. konnte einen Vorteil für hyperfraktionierte Radiotherapie in Kombination mit simultaner Chemotherapie (täglich 6mg/m² Cisplatin) gegenüber alleiniger hyperfraktionierter Radiotherapie nachweisen. Es resultierten

signifikant höhere Überlebensraten und höhere lokoregionäre Tumorkontrollraten ($p=0,0075$). Bezuglich akuter und chronischer Toxizitäten unterschieden sich beide Behandlungsschemata nicht [JEREMIC et al. (2000)]. Der Vorteil der hyperfraktionierten Radiotherapie kombiniert mit simultaner Chemotherapie (Cisplatin) konnte in einer Studie von Budach et al. bestätigt werden [BUDACH et al. (2006)].

Um das Risiko schwerer Spättoxizitäten zu reduzieren, empfehlen Jeremic et al. Gesamtdosen bis zu 77 Gy [JEREMIC et al. (2000)].

Im untersuchten Kollektiv (UKR Universitätsklinikum Regensburg) konnte ebenfalls ein tendenzieller Vorteil für HART ($p=0,26$) gegenüber normofraktionierter Strahlentherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben beobachtet werden (Tab. 25). Dabei zeigte sich die hyperfraktionierte Radiotherapie gut durchführbar, aber offenbar verantwortlich für die hohe Mukositisrate.

Referenz	Fraktionierung	RT- Gesamt- Dosis	Chemotherapie	2-Jahres Gesamtüberle- ben [%]	2-Jahres Lokoregionäre Tumorkontrol- le [%]
Kollektiv UKR	HART	69,6	Cis	57	84
	KFRT	70		54	83
Jeremic et al. (2000)	HRT	77	Cis	68	50
Staar et al. (2001)	HART	69,9	Carbo/5-FU	48	51
Beckmann et al. (2004)	HART	69,9	Cis	67	58
Budach et al. (2005)	HART	70,6	5-FU/ MMC	50	58
Ang et al. (2005)	HART	72	Cis	72	65
Nuyts et al. (2009)	HART	72	Cis	74	70

Tab. 25: 2-Jahres Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle mit hyperfraktioniert akzelerierter Radiotherapie (HART), hyperfraktionierter Radiotherapie (HRT) und simultaner Chemotherapie, Cis Cisplatin, Carbo Carboplatin, 5-FU 5-Flourouracil, KFRT Konventionell fraktionierte (normofraktionierte) Radiotherapie, MMC Mitomycin

5.2. Chemotherapie

Als simultane Standardtherapie mit einer Substanz gilt mittlerweile das Cisplatinbasierte Therapieregime, das gegenüber nicht-Cisplatinhaltigen Regimen einen Überlebensvorteil aufweist [BROWMAN et al. (2001), BUDACH et al. (2006), PIGNON et al. (2009)]. Budach untersuchte den Effekt verschiedener Zytostatika in der simultanen Radiochemotherapie in mehreren Studien und konnte für die Cisplatinbasierte Therapie höhere Überlebensraten nachweisen [BUDACH et al. (2006)]. Pignon konnte diesen Vorteil für Cisplatin in der Mono-Chemotherapie gegenüber anderen Substanzen wie Carboplatin oder 5-FU bestätigen. Zudem zeigte Pignon, dass gerade jüngere Patienten von der Chemotherapie profitierten [PIGNON (2009)].

Weit verbreitet und gut untersucht ist die Applikation von hoch dosiertem Cisplatin 100mg/m² in drei Zyklen (Tag 1, 22 und 43) zur normofraktionierten Radiotherapie [AL-SARRAF et al. (1998), ADELSTEIN et al. (2003), ROSENTHAL et ANG (2004)].

Beim Vergleich der Literaturdaten resultieren hoch dosierte Cisplatinregime (100mg/m²) nur in einer mäßigen Durchführbarkeit aufgrund der hohen Akuttoxizitäten (Tab. 26). Häufig führen Akuttoxizitäten zu einer Unterbrechung bzw. zum Abbruch der geplanten Therapie, wobei Unterbrechungen mehr als eine Woche mit einem geringen Therapieerfolg für fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore assoziiert sind [SUNTHARALINGAM et al. (2001), RADES et al. (2008)].

Al-Sarraf untersuchte Durchführbarkeit und Toxizität von hoch dosiertem Cisplatin simultan zur normofraktionierten Radiotherapie. In seiner Studie erhielten 61% der 51 postoperativ behandelten Patienten einen dritten Zyklus Cisplatin, 8 Patienten mussten die Chemotherapie vorzeitig wegen schwerer Akuttoxizität abbrechen. Ein Drittel der Patienten erlitt schwere akute und/oder chronische Nebenwirkungen wie Leukopenie, Anämie, Nephrotoxizität und Mukositis. Zur Dosisreduktion nach Auftreten von Nebenwirkungen wurden keine Angaben gemacht [AL-SARRAF et al. (1998)].

Adelstein konnte eine hohe Compliance nach hoch dosiertem Cisplatin aufzeigen. 85% der Patienten erreichten die geplante Dosis, jedoch war damit auch eine hohe Anzahl an schweren Akuttoxizitäten verbunden. Die häufigsten Akuttoxizitä-

ten waren Mukositis/Dysphagie mit 46% und Leukopenie mit 42%. 4 Patienten (4%) verstarben an den Folgen [ADELSTEIN (2003)].

Ziel der Studie von Castro et al. war ebenfalls die Untersuchung der Durchführbarkeit und der Toxizität dieses Regimes. Demnach konnte bei 27 (90%) bzw. 15 (50%) Patienten ein zweiter bzw. dritter Zyklus durchgeführt werden. Insgesamt erhielt nur die Hälfte der Patienten die geplante Behandlung (70 Gy RT und Cisplatin 300mg/m²) [CASTRO et al. (2007)].

Als weitere Standardtherapie zur Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore gilt die Kombinationstherapie von niedrig dosiertem Cisplatin mit 5-Flourouracil (5-FU). Dabei werden simultan zur Radiotherapie zwei fraktionierte Zyklen Cisplatin (20mg/m²/Tag Tage 1-5 und 29-33) und 5-FU (600mg/m²/Tag Tage 1-5 und 29-33) verabreicht [RADES et al. (2008)]. Rades konnte in seiner Studie zwar eine höhere Verträglichkeit (90% der Patienten erhielten die geplante Dosis) erzielen, jedoch zeigt dieses Regime verglichen mit einem niedrig dosierten fraktionierten Cisplatinregime (20mg/m²/Tag Tage 1-5 und 29-33) erwartungsgemäß eine signifikant höhere Mukositisrate ($p=0,027$) wegen dem Anteil an 5-FU als bekanntem Mukositisauslöser [RADES et al. (2008)].

Um schwere Akut- und Spättoxizitäten zu limitieren wurden alternative Cisplatinregime mit reduzierter Einzeldosis etabliert. Dabei werden Einzeldosen von 20mg/m² an Tag 1-4 (Woche 1 und 5) [LAU et al. (2005), RADES et al. (2008)], wöchentlich 40mg/m² [BECKMANN et al. (2004)] oder täglich 6mg/m² an jedem Tag der Radiotherapie [JEREMIC et al. (2004), WOLFF et al. (2008)] verabreicht, wobei die verschiedenen Behandlungsschemata auf eine kumulative Mindestdosis von 200mg/m² Cisplatin (CisCD200) parallel zur Radiotherapie abzielen.

Vorteil der niedrigen Tagesdosis von Cisplatin ist die höhere Durchführbarkeit aufgrund der reduzierten dosislimitierenden Akuttoxizitäten.

In einer Studie von Wolff et al. konnten 90% der Patienten mehr als 80% der geplanten Dosis (täglich 6mg/m² Cisplatin zur Radiotherapie) verabreicht werden. Dies entspricht einer Wochendosis von 30mg/m² und einer erreichten Kumulativedosis von 168mg/m². Dieses Cisplatinregime provozierte nur relativ geringe schwere Akuttoxizitäten mit Mukositis 22% und Hämatotoxizität 14% [WOLFF et al. (2008)].

Vergleichbar mit Wolff et al. erreichten in einer Studie von Steinmann et al. mit dem Therapieregime wöchentlich Cisplatin 40mg/m² 80% der Patienten eine kumulative Dosis von 160mg/m². Dagegen konnten nur 41% CisCD200 erhalten. Diese mäßige Durchführbarkeit ist hauptsächlich mit erhöhter Hämatotoxizität assoziiert, die mit 43% (\geq CTC3) angegeben wird. Daten zur Mukositis fehlten [STEINMANN et al. (2009)].

Die simultane Radiochemotherapie mit wöchentlich Cisplatin 40mg/m² zeigte sich in einer Studie von Beckmann et al. ebenfalls nur mäßig durchführbar. Nur etwa 12% der Patienten erhielten den fünften Zyklus Cisplatin und 43% den vierten Zyklus. Die Mukositisrate (\geq CTC3) war mit 86% relativ hoch und verschuldete die schlechte Compliance [BECKMANN et al. (2004)].

Diese Daten von Wolff et al. und Beckmann et al. konnten wir nicht bestätigen. In unserem Kollektiv konnte eine höhere Compliance beobachtet werden. Insgesamt erreichten 53% der Patienten CisCD200 (Tab. 26). 60% konnten mindestens fünf Zyklen Cisplatin absolvieren. Die häufigsten schweren Akuttoxizitäten waren Mukositis 59% und Dysphagie 38% (\geq CTC3) (Tab. 27). Gerade Tumore im Kopf-Hals-Bereich können aufgrund ihrer Lokalisation zur Dysphagie führen, sodass sich eine Dysphagie bereits vor Behandlungsbeginn manifestieren kann. In unserem Kollektiv wurde bei 18 Patienten eine vorbestehende Dysphagie (darunter 5 Patienten \geq CTC3) diagnostiziert, was die Wahrscheinlichkeit von posttherapeutischer Dysphagie erhöht. Der Grund für die hohe Mukositisrate könnte an dem Anteil der Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinome in unserem Kollektiv liegen, der mit 65% relativ hoch war.

Schwere Nephrotoxizität und Hämatotoxizität spielten hier keine wesentliche Rolle.

Im Gegensatz zu hoch dosierten Cisplatinregimen bestehend aus drei Zyklen Cisplatin (300mg/m² an den Tagen 1, 22 und 43) wie bei Al-Sarraf kann bei uns durch den Vorteil der ambulanten Applizierbarkeit von Cisplatin auf therapieassoziierte Akuttoxizitäten schnell reagiert werden und entsprechende Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Diskussion

Referenz	Pati- enten (n)	Therapie	Geplante RT-Dosis (Gy)	Cisplatin- Regime	Erreichte CT-Dosis [% von geplanter Dosis]	Erreich- te RT- Dosis
Kollektiv UKR	72	RCT und Op+RCT	69 65	40mg/m ² an Tag 1,8,15,22,29 und 36	51% der Patienten erreichten CisCD200	93%
Beckmann et al. (2004)	37	RCT	63-71	40mg/m ² an Tag 1,8,15,22,29 und (36)	Mediane Dosis 160 mg/m ² (5,5 Wochen)	-
Steinmann, Cerny et al. (2009)	76	RCT und Op+RCT	70 67	40mg/m ² an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36	41% der Patienten erreichten CisCD200	-
Wolff et al. (2008)	50	RCT und Op+RCT	70 64	6mg/m ² täglich zur RT	90% der Patienten erreichten mehr als 80% der geplanten Dosis	94%
Jeremic et al. (2004)	106	RCT	70	6mg/m ² täglich zur RT	92%	92%
Lau et al. (2006)	57	RCT	70	20mg/m ² an Tag 1-4 der Woche 1 und 5	62%	100%
Rades et al. (2008)	61	RCT und Op+RCT	60-72	100mg/m ² an Tag 1,22 und 43	52%	87%
	67	RCT und Op+RCT	60-72	20mg/m ² und 600mg/m ² 5-FU an Tag 1-5 und 29-33	90%	
Castro et al. (2007)	30	RCT	70	100mg/m ² an Tag 1,22 und 43	50%	83,3%
Adelstein et al. (2003)	95	RCT	70	100mg/m ² an Tag 1,22 und 43	85,1%	85,1%
Bernier et al. (2004)	167	Op+RCT	66	100mg/m ² an Tag 1,22 und 43	49% der Patienten erhielten 3.Zyklus	96% mehr als 60Gy
Cooper et al. (2004)	206	Op+RCT	66	100mg/m ² an Tag 1,22 und 43	61%	80%

Tab. 26: Durchführbarkeit verschiedener primärer und adjuvanter Radiochemotherapieprogramme für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore

Diskussion

Referenz	Cisplatin-Regime	Akute Toxizität 3/4	Chronische Toxizität 3/4
Kollektiv UKR	40mg/m ² /Tag an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36	Mukositis 59% Dysphagie 39% Dermatitis 8% Leukozytopenie 16%	Xerostomie 6%
Beckmann et al. (2005)	40mg/m ² /Tag an Tag 1, 8, 15, 22, 29 (und 36)	Mukositis 86%	Xerostomie 11%
Steinmann, Cerny et al. (2009)	40mg/m ² /Tag an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36	Hämatotoxizität 43%	-
Wolff et al. (2008)	6mg/m ² täglich zur RT	Mukositis/ Dysphagie 22% Hämatotoxizität 14%	Xerostomie 6%
Jeremic et al. (2004)	6mg/m ² täglich zur RT	Stomatitis 13%	Xerostomie 6%
Lau et al. (2006)	20mg/m ² /Tag an Tag 1-4 der Woche 1 und 5	63%	-
Rades et al. (2008)	100mg/m ² /Tag an Tag 1, 22 und 43	Mukositis 40% Hämatotoxizität 39% Dermatitis 24%	Xerostomie 7%
	20mg/m ² /Tag an Tag 1-5 und 29-33	Mukositis	Xerostomie 7%
	20mg/m ² und 600mg/m ² 5-FU an Tag 1-5 und 29-33	Mukositis 45% Hämatotoxizität 22% Dermatitis 15%	Xerostomie 10%
Castro et al. (2007)	100mg/m ² /Tag an Tag 1, 22 und 43	87%	-
Adelstein et al. (2003)	100mg/m ² /Tag an Tag 1, 22 und 43	85%	-
Bernier et al. (2004)	100mg/m ² /Tag an Tag 1, 22 und 43	41%	-
Cooper et al. (2004)	100mg/m ² /Tag an Tag 1, 22 und 43	77%	-

Tab. 27: Dosislimitierende akute und chronische Toxizitäten (CTC° 3/4) verschiedener primärer und adjuvanter Radiochemotherapieregime; - nicht angegeben

5.3. Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle

Ziel der kurativen Radio(chemo)therapie ist die lokale Tumorkontrolle. Die Therapiemodalität beeinflusst das Gesamtüberleben der Patienten erheblich.

Bei fortgeschrittenen Malignomen im Kopf-Hals-Bereich soll die Intensivierung der lokalen Therapie durch zusätzliche Chemotherapie in der primären und adjuvanten Situation jeweils zur Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrollraten führen. Die Lokalrezidivraten variieren abhängig von Primärtherapie und Nachbeobachtungszeitraum (Tab. 29).

Als Endpunkte onkologischer Studien gelten allgemein das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben.

Gerade bei HNO-Tumoren sind diese Endpunkte aufgrund ihrer mangelnden Spezifität von Nachteil. HNO-Tumore manifestieren sich insbesondere infolge langjährigen Alkohol- und Tabakabusus, die auch für Zweittumore pathogenetisch relevant sind. Zusätzlich verursachen diese Noxen eine Reihe nicht maligner aber dennoch lebenslimitierender Erkrankungen wie COPD, arterielle Verschlusskrankungen, ethyltoxisch bedingte Organschäden mit entsprechenden funktionellen Einschränkungen sowie hirnorganische Psychosyndrome. Die tumorspezifische und therapiespezifische Aussagekraft des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens werden somit relativiert. [WANNENMACHER et al. (1996)].

Sowohl tumorspezifische als auch therapiespezifische Aspekte beeinflussen das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle. Gerade die Evaluierung prätherapeutischer Faktoren bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren hilft, die optimale Behandlungsstrategie zu finden und somit das onkologische Therapieergebnis zu verbessern.

Als prognostisch relevante Parameter erwiesen sich in unserem Kollektiv in der Univarianz-Analyse die Therapiestrategie (OP+RCT), das T-Stadium bei Erstdiagnose, das Fraktionierungsschema (HART), die kumulative Cisplatindosis CisCD200, der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und die Anämie unter Therapie.

In dieser Analyse konnte hinsichtlich der Therapiestrategie ein positiver Einfluss der Radiochemotherapie in adjuvanter Situation auf das Gesamtüberleben beobachtet werden. Demnach erreichten adjuvant behandelte Patienten höhere Überlebensraten ($p=0,1$) als primär behandelte (Tab. 28).

Referenz	Therapie	n	Überlebensraten (%)			
			12 Monate	24 Monate	36 Monate	60 Monate
Kollektiv UKR	RCT	51	77	53	-	-
	OP+RCT	21	91	71	-	-
	gesamt	72	82	59	-	-
Beckmann et al. (2005)	RCT	37	86	67	-	-
Steinmann et al. (2009) *	RCT/ OP+RCT	42	80	45	-	-
Wolff et al. (2008)	RCT/ OP+RCT	50	-	73	67	-
Jeremic et al. (2004)	RCT	65	88	68	54	46
Castro et al. (2007)	RCT	30	57	-	-	-
Adelstein et al. (2003)	OP+RCT	87	-	-	37	-
Budach et al. (2005)	RCT	180	-	48	38	29
Cooper et al. (2004)	OP+RCT	206	85	65	-	-
Bernier et al. (2004)	OP+RCT	167	-	-	-	53

Tab. 28: Gesamtüberlebensraten [%] primär behandelter Patienten (RCT) und adjuvant behandelter Patienten (OP+RCT); * In diesem Kollektiv waren nur Patienten mit CisCD200 berücksichtigt, davon wurden 25 Patienten in Rezidivsituation behandelt; - nicht angegeben

Als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren gilt das Tumorstadium, wobei fortgeschrittene Tumorstadien (III/IV) das Gesamtüberleben reduzieren.

Tourneau et al. zeigten, dass das pT-Stadium das Gesamtüberleben in ihrem Kollektiv signifikant beeinflusste ($p<0,0001$). Demnach lagen die Überlebensraten für Patienten mit pT1, pT2, pT3 und pT4-Stadium bei 68%, 50%, 34% und 20% [TOURNEAU et al. (2005)]. Diese Beobachtung konnte von Steinmann et al. bestätigt werden. T1/2-Stadien resultierten in signifikant höheren Überlebensraten als T3/T4a/b-Stadien ($p=0,009$) [STEINMANN et al. (2009)]. Wolff et al. lieferten ebenfalls höhere Überlebensraten für weniger fortgeschrittene Tumorstadien [WOLFF et al. (2008)].

Auch in unserer Analyse erwies sich die Tumogröße tendenziell als prognostisch relevanter Faktor ($p=0,2$). Nach 24 Monaten Nachbeobachtungszeit resultierte für T1/T2- vs. T3/T4a/b-Stadien ein Gesamtüberleben von 71% vs. 52%.

In zahlreichen Arbeiten wurde bereits der Einfluss des Fraktionierungsschemas auf das Gesamtüberleben untersucht. Jeremic, Bourhis und Budach konnten für das hyperfraktionierte Behandlungsschema gegenüber normofraktionierter Strahlentherapie ein signifikant höheres Gesamtüberleben und höhere lokoregionäre Tumorkontrolle nachweisen [JEREMIC et al. (2000), BOURHIS et al. (2006), BUDACH et al. (2006)].

In unserem Kollektiv zeigte sich ebenfalls für Patienten, die nach dem HART-Protokoll bestrahlt wurden, ein Überlebensvorteil gegenüber konventionell radiotherapierten Patienten. Trotz fehlender Signifikanz ($p=0,26$) liefert das Ergebnis einen Trend zu HART (s. Kap. 5.1.).

Ziel der Studie von Steinmann et al. war es, die Wirksamkeit und Durchführbarkeit von wöchentlicher Cisplatingabe 40mg/m² mit einer kumulativen Dosis von mindestens 200mg/m² zu untersuchen. Steinmann et al. konnten weder einen Einfluss der kumulativen Cisplatindosis CisCD200 auf das Gesamtüberleben noch auf die lokoregionäre Tumorkontrolle nachweisen. Für Patienten mit CisCD200 betrug das 2-Jahres-Gesamtüberleben ca. 45% [STEINMANN et al. (2009)] (Tab. 28, 29).

Diese Beobachtung können wir nicht bestätigen. In unserem Kollektiv resultierte für Patienten, die eine kumulative Dosis von mindestens 200mg/m² erhielten, eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren von 68,1% ($p=0,07$). In der adjuvanten Gruppe (OP+RCT) konnten 62% der Patienten CisCD200 appliziert werden, während in der primären Gruppe (RCT) 49% der Patienten CisCD200 erhielten. Demnach ist die adjuvante Behandlungsstrategie (OP+RCT) zusätzlich prognostisch günstiger.

Als weiterer prognostischer Faktor gilt der Karnofsky-Index. Gerade Patienten mit einem niedrigen prätherapeutischen Karnofsky-Index weisen neben einer allgemein verminderten Compliance höhere Akuttoxizitäten auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie oder zur Dosismodifikation führen können, wodurch das onkologische Therapieergebnis negativ beeinflusst werden kann.

Laut der Analyse von Jeremic et al. besteht ein signifikanter Einfluss des Karnofsky-Index auf das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle ($p=0,0001$). Das 1-Jahres-, 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben betrugen bei Patienten mit einem höheren Karnofsky-Index (KI $\geq 80\%$) 92%, 57% bzw. 41%. Dagegen war kein Patient mit einem niedrigen Karnofsky-Index (KI =60-70) nach 3 Jahren am Leben [JEREMIC et al. (2009)].

Auch in unserem Kollektiv beeinflusste ein guter Allgemeinzustand (KI $\geq 80\%$) das Gesamtüberleben positiv. Das 1-Jahres- bzw. 2-Jahres-Überleben lag bei 87% bzw. 64% ($p=0,1$).

In der Literatur wird über den Einfluss von Akuttoxizitäten auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle als prognostisch relevanter Parameter diskutiert.

Wolff et al. konnten zeigen, dass sowohl primär als auch adjuvant behandelte Patienten, die höhergradige Akuttoxizitäten (eine oder mehrere Nebenwirkungen von Mukositis, Dermatitis und Dysphagie) entwickelten, im Vergleich zu Patienten mit schwachen oder keinen Akuttoxizitäten eine bessere Prognose hatten. Folglich hatten Patienten mit schweren Akuttoxizitäten ($\geq \text{CTC}^3$) statistisch signifikant bessere Überlebensraten und Tumorkontrollraten ($p<0,01$). Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass gesundes Gewebe und Tumorgewebe möglicherweise

ähnlich in Bezug auf Radiosensitivität reagieren [WOLFF et al. (2010), WOLFF et al. (2011)].

Im Gegensatz dazu führte in unserem Kollektiv eine schwere Mukositis (\geq CTC3) zu niedrigeren Tumorkontrollraten. Patienten, die unter Therapie eine schwere Mukositis entwickelten, hatten im Vergleich zu Patienten mit milder oder keiner Mukositis (CTC $<$ 3) eine 2-Jahres-Tumorkontrollrate von 93% vs. 81% ($p=0,08$). Eine mögliche Erklärung dafür wäre ein mit einer schweren Mukositis einhergehender schlechter Allgemeinzustand oder eine hohe Hämatotoxizität. Sowohl in der Univarianzanalyse als auch in der Multivarianzanalyse konnte kein signifikanter Hinweis auf den Zusammenhang zwischen dem Mukositisgrad und dem Karnofsky-Index bzw. der Hämatotoxizität gefunden werden.

Laut einer Studie von Denis et al. beeinflusst zudem eine hohe prätherapeutische Hämoglobinkonzentration (\geq 12,5g/dl) das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle signifikant positiv. Dabei wurden niedrige Hämoglobinkonzentrationen vermehrt bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium IV) gefunden, während Patienten mit Stadium III höhere Hämoglobinkonzentrationen aufwiesen [DENIS et al. (2004)].

In unserem Kollektiv wurde neben dem Einfluss der prätherapeutischen Hämoglobinkonzentration die Auswirkung von Hämatotoxizität (Anämie) unter Therapie auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle analysiert. Patienten, die unter Therapie eine hohe Hämoglobinkonzentration (\geq 10g/dl) bewahrten, hatten verglichen zu Patienten mit niedriger Hämoglobinkonzentration ($<$ 10g/dl) signifikant höhere Überlebensraten ($p<0,05$).

Dagegen hatte eine hohe prätherapeutische Hämoglobinkonzentration (\geq 10g/dl) weder Einfluss auf das Gesamtüberleben noch auf die lokoregionäre Tumorkontrolle.

Keine prognostische Relevanz lieferte hingegen das Alter. Da gerade bei älteren Patienten oftmals Komorbiditäten vorhanden sind, relativieren diese das onkologische Therapieergebnis. Diese Beobachtung bestätigte sich auch bei anderen Autoren [DENIS et al. (2004), WOLFF et al. (2008), JEREMIC et al. (2009), PETERS et al. (2010)]. Vielmehr beeinflussten Komorbiditäten bzw. Akuttoxizitäten Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle [PETERS et al. (2010)].

Diskussion

Referenz	Therapie	n	Tumorkontrollraten (%)			
			12 Monate	24 Monate	36 Monate	60 Monate
Kollektiv UKR	RCT	51	95	84	-	-
	OP+RCT	21	93	93	-	-
	gesamt	72	97	87	-	-
Beckmann et al. (2005)	RCT	37	72	58	-	-
Steinmann et al. (2009)	RCT/ OP+RCT	78	72	62	-	-
Wolff et al. (2008)	RCT/ OP+RCT	50	-	-	78	63
Jeremic et al. (2004)	RCT	65	75	61	61	58
Castro et al. (2007)	RCT	30	36	-	-	-
Adelstein et al. (2003)	OP+RCT	87	-	-	-	-
Budach et al. (2005)	RCT	180	-	58	52	50
Cooper et al. (2004)	OP+RCT	206	-	82	-	-
Bernier et al. (2004)	OP+RCT	167	-	-	-	18

Tab. 29: Lokoregionäre Tumorkontrolle primär behandelter Patienten (RCT) und adjuvant behandelter Patienten (OP+RCT)

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Auswertung beinhaltet die Daten von 72 Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, die zwischen 03/2005 und 03/2007 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg (UKR) nach Operation einer kurativen simultanen Radiochemotherapie (Gruppe 2) bzw. bei Inoperabilität einer definitiven simultanen Radiochemotherapie mit wöchentlich Cisplatin 40mg/m² unterzogen worden waren (Gruppe 1). Eingeschlossen waren 59 Männer (81,9%) sowie 13 Frauen (18,1%).

Aus dieser Analyse wurden Patienten mit Nasopharynxkarzinomen oder palliativ bestrahlte Patienten (<50 Gy) ausgeschlossen.

Das Durchschnittsalter primär behandelter Patienten betrug 62 Jahre, adjuvant behandelter Patienten 48 Jahre.

51 Patienten (71%) wurden primär mit einer mittleren Gesamtdosis von 68,7 Gy bestrahlt, 21 Patienten (29%) adjuvant mit einer mittleren GD von 64,8 Gy. Die Radiotherapie erfolgte in Gruppe 1 bei 27 Patienten (53%) in konventioneller Fraktionierung, bei 24 Patienten (47%) hyperfraktioniert akzeleriert.

Alle Patienten erhielten wöchentlich Cisplatin 40mg/m², wobei 60% der Patienten mindestens 5 Zyklen Cisplatin absolvierten und 53% der Patienten CisCD200 bekamen.

Karzinome des Oropharynx und der Mundhöhle bildeten die Mehrheit der Tumorentitäten (n=48/67%). Die fortgeschrittenen Tumorstadien dominierten mit einem T3/4 Befund bei 51 Patienten (71%) und positiven Lymphknoten bei 55 Patienten (77%). Fernmetastasen bei Tumorerstdiagnose konnten bei 2 Patienten (3%) dokumentiert werden.

Im Nachbeobachtungszeitraum von median 24 Monaten wurde bei 11 Patienten (13%) ein Lokalrezidiv diagnostiziert.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 32 Patienten (44%) tumorbedingt verstorben.

Unter laufender Therapie entwickelten Patienten schwere Akuttoxizitäten (CTC^{3/4}) mit Mukositis (59,8%), Dermatitis (8,3%), Xerostomie (6,1%), Dysphagie (38,5%). Bei 1,5% der Patienten zeigte sich eine schwere Anämie (\geq CTC³).

Das Gesamtüberleben betrug median 43 Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 82% bzw. 2-Jahresüberlebensrate von 59%. Prognostisch relevante Parameter für das Gesamtüberleben waren neben der Primärtherapie ($p=0,26$), der T-Status ($p=0,23$), das Fraktionierungsschema (HART) ($p=0,26$), CisCD200 ($p=0,13$), der Karnofsky-Index ($p=0,04$) sowie der Hämoglobinwert ($p=0,03$).

Die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug median 44 Monate mit einer 1-Jahrestumorkontrollrate von 97% bzw. 2-Jahrestumorkontrollrate von 87%. Als prognostisch relevant für die lokoregionäre Tumorkontrolle erwiesen sich neben der Primärtherapie ($p=0,10$) die Tumorgröße ($p=0,15$) und die Akuttoxizität (Mukositis) ($p=0,09$).

Therapiestrategie und Tumorstadium beeinflussten in unserem Kollektiv das rezidivfreie Überleben zwar nicht hochsignifikant, jedoch aber merklich.

Da sich die Therapiestrategie nach dem Tumorstadium richtet, sind beide nicht unabhängig. So muss sich die Frage stellen, inwiefern zukünftig eine sekundäre Resektabilität primär inoperabler Tumore mit der Option eines funktionellen Organerhalts erzielt werden kann.

Gerade patientenspezifische Parameter wie ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und ein hohes Hämoglobinlevel zeigten in unserem Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das onkologische Therapieergebnis. Deshalb sollten auch in Zukunft vor Behandlungsbeginn eine sorgfältige Evaluation möglicher Komorbiditäten und ein gründliches Monitoring erfolgen. Diese prätherapeutischen prognostischen Faktoren lassen einen Blick auf die Ressourcen eines jeden Patienten zu, um dann eine möglichst optimale Therapie-Individualisierung zu finden.

Zusammenfassung

Die im Vergleich mit anderen Autoren teils unterschiedlichen, bisher beschriebenen Therapiergebnisse bezüglich der Durchführbarkeit und Toxizität hyperfraktionsiert akzelerierter Radiotherapie in Verbindung mit niedrig dosiertem Cisplatin erfordern die weitere Untersuchung im Rahmen repräsentativer, prospektiver Studien. Die Grenze der Interpretation in dieser Arbeit stellt das kurze Follow-up von zwei Jahren. Es werden längerfristige Daten und ein größeres Kollektiv benötigt, um eine klare Interpretation zuzulassen.

7. Literaturverzeichnis

- Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA: *Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer* 2000, 88:876-883.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL: *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol* 2003; 21: 92-98
- Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Lavertu P, Lorenz RR, Carroll MA: *Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. J Clin Oncol.* 2006 Mar 1; 24(7):1064-71
- Adelstein DJ, Rodriguez CP: *Current and emerging standards of concomitant chemoradiotherapy. Semin Oncol* 2008; 35: 211-220
- Aktories K, Unger C: *Mittel zur Behandlung von Tumoren-Tumorchemotherapie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2009, 10. Auflage; 37:945-47
- Al-Sarraf M: *Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. Cancer Control.* 2002 Sep-Oct;9(5):387-99.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML: *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med.* 2010 Jul 1; 363(1):24-35. Epub 2010 Jun 7
- Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO 04-01), Arbeitsgemeinschaft Onkologie, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie der deutschen Krebsgesellschaft: *Hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie (HART) mit Mitomycin C/5-Fluorouracil versus Cisplatin/5-*

Fluorouracil bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, Multizentrisches Therapieoptimierungsprotokoll Version 4.2: 07.06.2005

- Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C: *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 999-1004
- Barkley HT Jr, Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD: *Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx*. Am J Surg. 1972 Oct; 124(4):462-7.
- Beckmann G, Hoppe F, Pfreundner L, Flentje M: *Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer*. HEAD&NECK 2005 Jan; 27(1):36-43
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952
- Bernier J, Cooper JS: *Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?* Oncologist 2005; 10: 215-224
- Bertz J, Giersiepen K, Haberland J: *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 5.Auflage, Saarbrücken, 2006: 13-45
- Breuninger H, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies M, Rompel R, Garbe C: *Short German guidelines: squamous cell carcinoma*. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 May;6 Suppl 1:S5-8
- Böhme G: *Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen*. 2003 4.Auflage Kapitel 25403-447
- Bourhis J, Amand C, Pignon JP, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group: *Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy*. J Clin Oncol., ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004, 22(No 14S (July 15 Supplement)):5505.

- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP: *Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. Lancet. 2006 Sep 2;368(9538):843-54. Review.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR: *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck*. N Engl J Med 1998; 338: 1798-1804
- Brouha XD, Tromp DM, de Leeuw JR: *Increasing incidence of advanced stage head and neck tumours*. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003; 28: 231-234
- Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: Is chest computed tomography sufficient?* Laryngoscope 2005; 115: 1813-1817
- Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, et al: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: what is the current clinical practice?* Clin Otolaryngol 2005; 30: 438-443
- Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L: *Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis*. Head Neck. 2001 Jul;23(7):579-89.
- Brugere J, Guenel P, Leclerc A: *Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth*. Cancer 1986; 57: 391-395
- Buck G, Huguenin P, Stoeckli SJ: *Efficacy of neck treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Head Neck 2007; 30: 50-57
- Buckley JG, Ferlito A, Shaha AR: *The treatment of distant metastases in head and neck cancer - present and future*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001; 63: 259-264
- Budach V, Stuschke M: *Rachen* (Kapitel 15). In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*. 4. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 347-368

- Budach V, Stuschke M, Budach W: *Hyperfractionated accelerated chemo-radiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial.* J Clin Oncol 2005; 23: 1125-1135
- Budach W, Belka C, Budach V: *Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx.* Onkologe 2001; 7: 550-556
- Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K: *A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.* BMC Cancer. 2006 Jan 31;6:28.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E: *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081-2086
- Chen MC, Chen PT, Chan CH, Yang CT, Chen CC, Huang CE, Lu CH, Lee KD.: *Second primary esophageal or lung cancer in patients with head and neck carcinoma in Taiwan: incidence and risk in relation to primary index tumor site.* J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Jan;137(1):115-23
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA: *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.* N Engl J Med 2004; 350: 1937-1944
- De Bree R, Deurloo EE, Snow GB: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer.* Laryngoscope 2000; 110: 397-401
- de Castro G Jr, Snitcovsky IM, Gebrim EM, Leitão GM, Nadalin W, Ferraz AR, Federico MH: *High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma.* Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Dec; 264(12):1475-82. Epub 2007 Jul 21.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Calais G: *Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison*

- of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:93-98.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G: *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma.* J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):69-76. Epub 2003 Dec 2
 - Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, Schreyer A, Kölbl O: *The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumours: The radiotherapist's perspective.* Oral Oncol 2008; 44: 504-508
 - Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, Schaefer C, Koelbl O: *Häufigkeit und Topographie von Fernmetastasen bei Patienten mit HNO-Tumoren und ihre Konsequenzen für das prätherapeutische Staging.* Strahlenther Onkol 2007; 183: 138-143
 - Dörr W, Hendry JH: *Consequential late effects in normal tissues.* Radiother Oncol. 2001 Dec;61(3):223-31.
 - Dörr W, Herrmann T: *Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume.* J Radiol Prot. 2002 Sep;22(3A):A117-21.
 - Double EB, Richmond RC: *A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5(8):1335-1339
 - Dunst und Sauer: *Radiosensibilisierung.* Strahlentherap Onkol 1993, 169: 205-212
 - El-Sayed S, Nelson N: *Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials.* J Clin Oncol 1996; 14:838-847
 - Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R: *Postoperative concurrent radiotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: result of the German phase III trial ARO 96-3.* J Clin Oncol 2006; 24: 5507 (Abstract)
 - Fietkau R, Mueller RP, Iro H: *Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region.* Onkologe 2007; 13: 109-117

- Forastiere A, Koch W, Trott A: *Head and neck cancer*. N Engl J Med 2001; 345: 1890-1900
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trott A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med. 2003 Nov 27; 349(22):2091-8
- Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, Jacobs C, Goffinet DR, Chun C, Friedman MA, Kohler M, McWhirter K, Carter SK: *Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: Update of a Northern California Oncology Group randomized trial*. J Clin Oncol 1987, 5:1410-1418.
- Fu KK, Pajak TF, Trott A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK: *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 48:7-16.
- Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M.: *Ultraviolet radiation*. Chronic Dis Can. 2010; 29 Suppl 1:51-68. Review.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Fassung 2010
- Gillison Maura, Koch Wayne, Capone Randolph, Spafford Michael, Westra William, Li Wu, Zahurak Marianna, Richard W. Daniel, Viglione Michael, Symer David, Shah Keerti, Sidransky David: *Evidence for a Causal Association between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers*. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, No. 9, 2000
- Greene FL, Compton CC, Fritz AG: *AJCC Cancer Staging Atlas*. New York, Springer Science & Business Media 2006: 13-73
- Haberland J, Bertz J, Wolf U, Ziese T, Kurth BM: *German cancer statistics 2004*. BMC Cancer. 2010 Feb 22;10:52.
- Hennemann B: *Palliative Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Aktueller Stand und neue Entwicklungen*. Laryngorhinootologie 2006; 85: 172-178

- Hennemann B: *Strahlentherapie und Chemotherapie in der kurativen und palliativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen in Kopf-Hals-Bereich.* 2007 (Publikation in Vorbereitung)
- Ho KF, Swindell R, Brammer CV: *Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK.* Acta Oncol. 2008;47(8):1513-8.
- Ho PS, Ko YC, Yang YH, Shieh TY, Tsai CC: *The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel squid chewing area.* J Oral Pathol Med 2002; 31: 213-239
- Höcht S, Hinkelbein W: *Klinik der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich* (Kapitel 3). In: Kielbassa AM (Hrsg.): *Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich.* Schlütersche Verlag, Hannover 2004;1.Auflage:35-46
- Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L: *Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial.* Radiother Oncol 1997, 44:111-121.
- Houghton DJ, McGarry G, Stewart I: *Chest computerized tomography scanning in patients presenting with head and neck cancer.* Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 348-350
- Huguenin P, Beer KT, Allal A: *Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy.* J Clin Oncol 2004; 22: 4665-4673
- Jäckel MC, Rausch H: *Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts: Der Einfluß klinischer Tumorparameter und des Krankheitsverlaufs.* HNO 1999; 47: 38-44
- Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B: *Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial.* J Clin Oncol 2000; 18: 1458-1464

- Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Vaskovic Z, Tadic L: *Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Clin Oncol. 2004 Sep 1;22(17):3540-8.
- Jeremic B, Milicic B: *Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy*. Am J Clin Oncol. 2009 Apr;32(2):163-8.
- Jones AS, Husband D, Rowley H: *Radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx and hypopharynx: patterns of recurrence, treatment and survival*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 496-511
- Jones AS, Houghton DJ, Beasley NJ: *Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 319-325
- Kaanders JH, van der Kogel AJ, Ang KK: *Altered fractionation: limited by mucosal reactions?* Radiother Oncol 1999 Mar; 50(3):247-60
- Karnofsky DA, Burchenal JH: *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. In: Mac Leod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949, 191-205
- Krebsregister Bayern e.V.
- Kuhnt T, Kegel T, Bloching M: *Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich*. Onkologe 2003; 9: 771-782
- Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, Rodrigo JP, Suarez C: *Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck*. Oral Oncology, 2010 Aug;46(8):577-85
- Layland MK, Sessions DG, Lenox J: *The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx: N0 versus N+*. Laryngoscope 2005; 115: 629-639
- Le Tourneau C, Velten M, Jung GM: *Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases*. Head Neck 2005; 27: 801-808

- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ: *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
- Leon X, Ferlito A, Myer CM: *Second primary tumours in head and neck cancer patients.* Acta Otolaryngol 2002; 122: 765-778
- Leon X, Quer M, Diez S: *Second neoplasm in patients with head and neck cancer.* Head Neck 1999; 21: 204-210
- Liao CT, Lee LY, Huang SF, Chen IH, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Ng SH, Yen TC: *Outcome Analysis of Patients with Oral Cavity Cancer and Extracapsular Spread in Neck Lymph Nodes.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
- Lin K, Patel SG, Chu PY: *Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx.* Head Neck 2005; 27: 1042-1048
- Lybak S, Olofsson J: *Ultrasound of the abdomen and total bone scintigraphy in patients with cancer of the head and neck.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 887-889
- Maguire P, Papagikos M, Hamann S, Neal C, Meyerson M, Hayes N, Ungaro P, Kotz K, Couch M, Pollock H, Tepper J: *Phase II Trial of Hyperfractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy and concurrent weekly Cisplatin for stage III and IVa Head and Neck Cancer.* Int J Radiation Oncology Biol Phys 2010; Vol., No.: 1-8
- Maier H: *Occupational factors in the etiology of head and neck cancer.* Clin Otolaryngol 1991; 16: 406-41
- Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, Cooper JS, al Sarraf M, Mowry PA, Curran W, Crissman J, Rodríguez M, Vélez-García E: *Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17.* Cancer. 1990 Nov 1;66(9):1861-8.
- Marshall et al: *Smoking, alcohol dentition and diet in the epidemiology of oral cancer.* Eur J Cancer Oral Oncol 28 (1992) 9-15

- Maurer J: *Chirurgische Therapie des Halses und des Ösophagus. Halsweichteile* (Kapitel 18.1). In: Strutz J, Mann W (Hrsg.): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie*, Stuttgart, Thieme Verlag 2001: 734-740
- Maurer J et al: *Lebensqualität und Xerostomie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region*. Dissertation Uniklinikum Regensburg 2010
- McKenna WG, Emami B: *Recursive portioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer*. Cancer 1996; 77: 1905-11
- McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, Million RR: *Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx*. Head Neck. 1996 May-Jun;18(3):229-35.
- Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH: *An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. Cancer 1977; 40: 145-151
- Merlano M, Benasso M, Corvo R: *Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 583-589
- Million RR: *Carcinomas of the larynx and hypopharynx. Curative treatment with preservation of laryngeal function*. Front Radiat Ther Oncol. 1993;27:31-40.
- Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, et al: *Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain*. Oral Oncol 2000; 36: 170-174
- Napier SS, Speight PM: *Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature*. J Oral Pathol Med. 2008 Jan; 37(1):1-10.
- Nuyts S, Dirix P, Clement PM, Poorten VV, Delaere P, Schoenaers J, Hermans R, Van den Bogaert W: *Impact of adding concomitant chemotherapy to hyperfractionated accelerated radiotherapy for advanced head-and-neck squamous cell carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Mar 15; 73(4):1088-95. Epub 2008 Aug 15.

- Oestreicher E, Bonkowsky V: *Neck Dissection*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome*. 3.Auflage, München, W.Zuckschwerdt Verlag 2003: 34-40
- Olmi P, Crispino S, Fallai C: *Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy - a multicenter randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 78-92.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L: *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial*. Lancet 2003; 362: 933-940
- Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G: *Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study*. Laryngoscope 1989; 99: 1267-1273
- Papac RJ: *Distant metastases from head and neck cancer*. Cancer 1984; 53: 342-345
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J: *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications 1997 No. 143, Vol.7
- Perkins TM, Perkins I: *Chronic alcoholism: a common risk factor in oral cancer and alcoholic cirrhosis*. Compend Contin Educ Dent. 2001 Jul; 22(3 Spec No):49-51.
- Peters TT, van der Laan BF, Plaat BE, Wedman J, Langendijk JA, Halmos GB: *The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer*. Oral Oncol. 2010 Nov 24. [Epub ahead of print]
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. Lancet 2000; 355: 949-955
- Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group: *Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2 Suppl):S112-4. No abstract available.

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C on behalf of the MACH-NC collaborative group: *Meta-Analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients* Radiother Oncol. 2009; 92(1):4-14
- Rades D, Stoehr M, Kazic N, Hakim SG, Walz A, Schild SE, Dunst J: *Locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of pre-radiotherapy hemoglobin level and interruptions during radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;70(4):1108-14. Epub 2007 Oct 1.
- Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R, Alberti W, Tribius S: *Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer*. Strahlenther Onkol. 2008 Apr;184(4):198-205.
- Reiner B, Siegel E, Sawyer R: *The impact of routine CT of the chest on the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck*. AJR Am J Roentgenol 1997; 169: 667-671
- Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT: *Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 601-605
- Rosenthal DI, Ang KK: *Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma*. Semin Radiat Oncol. 2004 Apr; 14(2):153-66.
- Sack H: *Tumore des Kopf-Hals-Bereiches - Allgemeine Grundlagen* (Kapitel 12). In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*. 4. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 315-323
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG: *Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer*. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1449-1457
- Sastry J, Kellie SJ: *Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine*. Pediatr Hematol Oncol. 2005 Jul-Aug; 22(5):441-5.

- Sauer H: *Systemische zytostatische Chemotherapie*. Der Internist 1998; 19:1104-1114
- Sawyer DR, Wood NK: *Das Mundhöhlenkarzinom*. Dental Report 1 1993: 67-90
- Schmoll HJ ,Höffken K, Possinger K. (2006) *Kompendium InternistischeOnkologie* 4.Auflage Springer, : 3342-3381
- Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN: *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas*. Cancer 1994; 74: 1933-1938
- Seiwert TY, Cohen EE: *State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer*. Br J Cancer 2005; 92:1341-1348
- Semrau R, Fietkau R, Werner JA: *Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschritten Kopf-Hals-Tumore*. Onkologe 2007; 13: 165-173
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, et al: *Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 1308-1316
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin*. Cancer 1953; 6: 963-968
- Smid L, Budihna M, Zakotnik B: *Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin c and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1055-1062
- Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP: *Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 50:1161-1171. Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 51:569
- Statistisches Bundesamt: *Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen*. Wiesbaden, Fachserie 12, Reihe 4, 2007: 10-55
- Steinmann D, Cerny B, Karstens JH, Bremer M: *Chemoradiotherapy with weekly cisplatin 40 mg/m(2) in 103 head-and-neck cancer patients: a cumu-*

- lative dose-effect analysis.* Strahlenther Onkol. 2009 Oct;185(10):682-8. Epub 2009 Oct 6.
- Suntharalingam M, Haas ML, Van Echo DA, Haddad R, Jacobs MC, Levy S, Gray WC, Ord RA, Conley BA: *Predictors of response and survival after concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck.* Cancer. 2001 Feb 1; 91(3):548-54.
 - Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S: *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study.* Cancer Causes Control. 2002 Dec; 13(10):957-64.
 - Taussky D, Rufibach K, Huguenin P, et al: *Risk factors for developing a second upper aerodigestive cancer after radiotherapy with or without chemotherapy in patients with head-and-neck cancer: an exploratory outcomes analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 684-689
 - Tisch M, Enderle G, Zöller J, Maier H: *Cancer of the oral cavity in machine workers.* Laryngorhinootologie. 1996 Dec; 75(12):759-63. German.
 - Troell RJ, Terris DJ: *Detection of metastases from head and neck cancers.* Laryngoscope 1995; 105: 247-250
 - Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD: *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.* Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):253-62. Review.
 - Tumorzentrum Regensburg e.V.
 - Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM: *Head and neck cancer.* N Engl J Med 1993; 328: 184-194
 - Wannenmacher M, Schraube P, Rudat V: *Lippen und Mundhöhle* (Kapitel 14). In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie.* 4. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 329-345
 - Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Kessler P: *Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell*

- carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study-first results.* Strahlenther Onkol. 2003 Oct;179(10):682-9
- Winquist E, Oliver T, Gilbert R: *Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with metaanalysis.* Head Neck 2007; 29: 38- 46
 - Wittekind C, Klimpfinger M, Sabin LH: *TNM-Atlas - Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumore.* 5.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 2004: 5-72
 - Wolff HA, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MK, Kertesz T, Vorwerk H, Hille A, Matthias C, Hess CF, Christiansen H: *Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer.* J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Jul; 135(7):961-7. Epub 2008 Dec 24.
 - Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H: *High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer.* Strahlenther Onkol. 2010 May; 186(5):262-8. Epub 2010 Apr 26.
 - Wolff HA, Daldrup B, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias Ch, Hess CF, Roedel R, Christiansen H: *High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in adjuvant radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.* Radiology 2011 Mar, Volume 258; 3: 864-871
 - Yoshikawa A, Saura R, Matsubata T et al: *A mechanism of cisplatin action:Antineoplastic effect through inhibition of neovascularization.* Kobe J Med Sci 1997;43(3-4):109-120
 - Zatonski W, Becher H, Lissowska J, et al: *Tabacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study.* Cancer Causes Control 1991; 2: 3-10
 - Zimmermann F, Munker R, Purmale L: *Zweitkarzinome, Tumorrezidive und Metastasen.* In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome.* 3.Auflage, München, W.Zuckschwerdt Verlag 2003: 270-273

8. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BKV	Berufskrankheitenverordnung
Cis	Carcinoma in situ
CisCD200	Kumulative Cisplatindosis 200mg/m ²
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CTC	Common Toxicity Criteria
CT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
G	Grading/ Histologischer Diferenzierungsgrad
Gy	Gray
d	Tag
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DÖSAK	Deutsch-Österreich-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer und Gesichtsbereich
3D-CT	dreidimensionale Computertomographie
3D-RT	dreidimensionale Radiotherapie
ED	Einzeldosis
5-FU	5-Flourouracil
GD	Gesamtdosis
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
HNO	Hals-Nasen-Ohrenkunde
HPV	Humanes Papillomavirus
IMAT	Intensitätsmodulierte Arctherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORN	Infizierte Osteoradionekrose
i.v.	intravenös
KI	Karnofsky Index
LAG	Lymphabflussgebiet
LEC	Lymphoepitheliales Karzinom

Abkürzungsverzeichnis

mo	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
n	Anzahl Patienten
NCI	National Cancer Institute
p	Signifikanz
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
R	Resektionsgrad
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Von der UICC herausgegebene Klassifikation zur prätherapeutischen Stadienbestimmung maligner Tumore
T-Klassifikation	Tumogröße
N-Klassifikation	Lymphknotenstatus
M-Klassifikation	Fernmetastasierung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
WHO	World Health Organisation

9. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Endkorrektur danken.

Herrn Dr. Matthias Hipp gilt mein besonderer Dank. Durch seine Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und der wertvollen Unterstützung während allen Phasen der Doktorarbeit, gerade bei der Durchführung der statistischen Untersuchungen, war er mir eine sehr große Hilfe.

Bei allen Mitarbeitern der Strahlentherapie möchte ich mich sehr herzlich für die zuvorkommende Unterstützung bedanken.

10. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Sanela Mosorovic
Geburtsdatum: 25. Oktober 1982
Geburtsort: Kelheim
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1989 - 1993 Grundschule Abensberg
1993 - 2002 Johannes-Nepomuk-Gymnasium der Benediktiner
Rohr in Nby
Juni 2002 Abitur am Johannes-Nepomuk-Gymnasium in Rohr

Hochschulstudium:

September 2004 Immatrikulation im Studienfach Zahnmedizin an der
Universität Regensburg
Oktober 2005 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität
Regensburg
April 2007 Zahnärztliche Vorprüfung an der Universität Regens-
burg
November 2009 Zahnärztliche Prüfung an der Universität Regensburg

Berufstätigkeit:

März 2009 Famulatur in der staatlichen Klinik Misahualli, Ecuador
Dezember 2009 Approbation als Zahnärztin
Mai 2010 - Mai 2012 Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr.
Christoph Schlosser in Kolbermoor
seit Juni 2012 Angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr.
Christoph Schlosser in Kolbermoor