

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. (em.) Dr. med. M. Schröder

**Das inkurable Kopf-Hals-Karzinom**  
Eine Analyse palliativer Therapieoptionen

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Vivien Sarah Blanke  
aus Bremen  
Göttingen 2011

Die Dissertation wurde in Kassel im Zeitraum von 2008 bis 2011 unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. M. Schröder angefertigt.

**Dekan:** **Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatter:** **Prof. (em.) Dr. med. M. Schröder**

**II. Berichterstatter/in:** **Prof. Dr. med. Hille**

**III. Berichterstatter/in:** **Prof. Dr. med. dent. Mausberg**

**Tag der mündlichen Prüfung:** **27. September 2011**



---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>3-22</b>
1.1	TNM-Klassifikations-Einteilungskriterien der Tumorstadien.....	7
1.2	Therapieverfahren von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.....	9
1.2.1	Chirurgie.....	11
1.2.2	Strahlentherapie.....	13
1.2.3	Chemotherapie.....	16
1.2.4	Multimodale Therapieansätze.....	18
1.3	Nachsorge .....	21
1.4	Fragestellung .....	22
<b>2</b>	<b>Patientengut und Methodik.....</b>	<b>23-34</b>
2.1	Patientengut.....	23
2.2	Geschlechterverteilung .....	24
2.3	Altersverteilung bei Erstdiagnose .....	25
2.4	Lokalisation des Primärtumors .....	25
2.5	Das TNM-System als Klassifikationsgrundlage.....	26
2.6	Tumorstaging .....	29
2.7	Primärtherapie der Patienten.....	29
2.8	Patienten mit Folgetherapie .....	31
2.8.1	Kosten der jeweiligen palliativen Chemotherapie und des stationären Aufenthaltes.....	33
2.9	Datenerhebung.....	34
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35-51</b>
3.1	Primärtherapiemaßnahmen bei unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren .....	35
3.1.1	Primärtherapie bei Oropharynxkarzinomen.....	35
3.1.2	Primärtherapie bei Mundhöhlenkarzinomen .....	36
3.1.3	Primärtherapie bei Hypopharynxkarzinomen .....	37

---

3.1.4	Primärtherapie bei Larynxkarzinomen.....	38
3.1.5	Primärtherapie bei Nasopharynxkarzinomen .....	39
3.1.6	Primärtherapie bei heterogenen Tumorlokalisationen.....	40
3.2	Auswertung der Überlebenszeiten (ÜZ) .....	41
3.2.1	Überlebenszeiten aller 132 Patienten im Bezug auf die Tumor- lokalisation.....	41
3.2.2	Überlebenszeiten der Patienten mit alleiniger Primärtherapie .....	42
3.2.3	Überlebenszeiten bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen .....	44
3.3	Lebensqualität .....	46
3.3.1	Lebensqualität der Patienten mit alleiniger Primärtherapie.....	46
3.3.2	Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Folgetherapie.....	48
3.3.3	Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bezogen auf die unterschiedlichen Tumorlokalisationen.....	49
3.4	Durchschnittliche Kosten der Chemotherapien für Patienten mit Folgetherapien.....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52-64</b>
4.1	Diskussion des Patientengutes .....	52
4.2	Primärtherapie .....	54
4.3	Überlebenszeiten.....	56
4.4	Lebensqualität .....	58
4.5	Patienten mit Folgetherapie, deren ÜZ und Lebensqualität sowie Folge- therapiekosten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Primärtherapie .....	61
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>65-66</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>67-68</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	67
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	68
6.3	Tabellenverzeichnis .....	68
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69-75</b>

# 1 Einleitung

Der Begriff Kopf-Hals-Tumore (KHT) umfasst in der Onkologie eine Vielzahl von Tumoren, die sich ätiologisch, histologisch sowie epidemiologisch und in ihrer anatomischen Lokalisation unterscheiden. Jährlich erkranken weltweit etwa 500.000 Menschen an Kopf-Hals-Karzinomen, wovon Männer weltweit zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Frauen (PARKIN und MUIR 1992). Jedoch ist bei Frauen auf Grund ihrer veränderten Lebensweise eine wachsende Inzidenz festzustellen (SCHMOLL et al. 2006).

Die Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren ist von unterschiedlichen Faktoren, wie zum Beispiel der geographischen Region, des Kulturraumes, der Lebensgewohnheiten und Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum sowie Ernährung abhängig (SANKARANARAYANAN et al. 1998).

Der Altersgipfel liegt in der fünften und sechsten Lebensdekade und ist verglichen mit anderen Krebslokalisationen niedrig. HNO-Malignome sind in über 90% der Fälle Plattenepithelkarzinome, die von der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes ihren Ausgang nehmen.

Die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren machte im Jahre 2002 weltweit 6% aller menschlichen Tumoren aus (SCHMOLL et al. 2006). Während in den USA die Neuerkrankungen und Sterberate dieser Krebsarten in der männlichen Gesellschaft in den letzten Jahren stetig gesunken ist, ist in anderen Industrieländern eine stark ansteigende Tendenz der Kopf-Hals-Tumoren in den letzten Jahrzehnten zu erkennen. So stieg sie in Europa in den Jahren 1983-1993 deutlich an (LA VECCHIA und BOYLE 1993). In der Bundesrepublik Deutschland werden in der männlichen Bevölkerung jährlich ca. 10.310 Karzinome und bei den Frauen ca. 3.400 diagnostiziert (LANG et al. 2002). An diesen Tumoren versterben jährlich etwa 6.500 Menschen in Deutschland, wobei sich die Zahl insbesondere in den alten Bundesländern von 1973-1992 mehr als verdoppelt hat.

Statistische Daten der American Joint Committee on Cancer (AJCC) zeigen, dass bei Kopf-Hals-Tumoren in mehr als 50% der Fälle lokal fortgeschrittene Tumorstadien diagnostiziert werden.

Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx (Oro- und Hypopharynx) und des Larynx (OADT) werden wesentlich häufiger diagnostiziert als Tumore des Nasopharynx und der Nasenhöhle, wodurch man Rückschlüsse auf die Ursache dieser Tumoren ziehen kann.

Die Ätiologie der Kopf-Hals-Tumore ist multifaktoriell und hat sowohl endogen als auch exogen auslösende Faktoren. Die Hauptursache für die meisten Plattenepithelkarzinome (PEC) im HNO-Bereich sind die exogenen Faktoren wie Nikotinabusus in Form von Tabakrauchen verbunden mit regelmäßigem Konsum an hochprozentigem Alkohol (MAIER et al. 1994). Der Tabakkonsum umfasst das Rauchen von Zigaretten, Zigarren und Pfeifen ebenso wie das Tabakkauen. Kommt Alkoholmissbrauch als Ursache von PEC in Betracht, so muss zwischen zwei verschiedenen Hypothesen unterschieden werden:

Auf der einen Seite wird behauptet, dass die Konzentration des konsumierten Alkohols einen entscheidenden Faktor spielt (CASTELLSAGUE et al. 2004) und auf der anderen Seite argumentieren MAIER und TISCH (1997), dass das Dosis-Wirkungs-Verhältnis maßgebend für PEC im Kopf-Hals-Bereich ist; also vor allem die Häufigkeit und Menge des Alkoholgenusses und weniger die Art der Getränke. Wieder andere Autoren bezweifeln, dass Alkohol alleine einen Einfluss auf die Entstehung eines Karzinoms hat (FIGUERO et al. 2004).

Auf Grund der einwirkenden exogenen Noxen über die Jahre hinweg ist hier ein Zusammenhang zwischen der Einwirkzeit und dem Alter zu erkennen.

Weitere äußere Faktoren, die eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich spielen können, sind berufsbedingte Belastungen wie Staub und Dämpfe, Strahlenexposition, Ernährungsfaktoren wie Vitamin A- und C-Mangel, mangelnde Mundhygiene sowie virale Infektionen wie das Humane Papilloma-Virus (HPV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV) (KOCH et al. 1995).

Zu den endogenen Faktoren, die ausschlaggebend für die Entstehung eines Tumors sind, zählen das Geschlecht, die genetische Determination, aber vor allem das Alter. In den letzten Jahren wurden mit der Entstehungswahrscheinlichkeit von Plattenepithelkarzinomen bestimmte Genmutationen in Verbindung gebracht (IBRAHIM et al. 2003). Einige Studien deuten auf einen direkten Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Mutationen im p53-Gen hin, welches für einen wichtigen Faktor der Zell-Zyklus-Kontrolle kodiert (HSIEH et al. 2001). Bei dieser

Gruppe von Patienten ist die Aufklärung und Prophylaxe ein sehr entscheidender Punkt, denn das Erkrankungsrisiko kann durch frühzeitiges Ausschalten von exogenen Noxen oft noch erheblich gesenkt werden. Die regelmäßige Prophylaxe bei Patienten mit oben genannten Risikofaktoren ist äußerst wichtig, da die frühzeitige Erkennung von Tumoren eine große Rolle für die Überlebenschance, -länge und -qualität ist (MACFARLANE et al. 1995).

Die Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen ist für Ärzte auf Grund der funktionell und ästhetisch äußerst sensiblen Körperregion eine sehr große Herausforderung. Neben der Prognoseverbesserung ist es ein großes Ziel, die wichtigsten Organfunktionen im Kopf-Hals-Bereich zu erhalten, um die Lebensqualität des Patienten so wenig wie möglich einzuschränken. Kopf-Hals-Tumoren bedeuten jedoch immer für den Patienten eine wesentliche Beeinträchtigung der bisherigen Lebensführung und den Verlust der bisherigen Lebensqualität (KOLLBRUNNER und ZBÄREN 1997).

In dieser Untersuchung soll retrospektiv ermittelt werden, welche Therapieansätze zum Einsatz kamen, welche Auswirkungen diese Therapien auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten erzielte und welche Überlebenszeiten (ÜZ) damit erreicht wurden.

Die Palliativtherapie setzt sich zum Ziel, die Schmerzen des Patienten zu bekämpfen, die Vitalfunktionen wie Atmung und Nahrungsaufnahme sicherzustellen sowie die psychosoziale und körperliche Integrität zu bewahren. Diese Therapieform wird angewendet, wenn keine kurative Behandlung, also vollständige Heilung des Patienten, mehr möglich ist. Die Palliativmedizin umfasst dieselben Therapiekonzepte wie die kurative Behandlung, nämlich Operation (OP), Chemotherapie (CT) und Bestrahlung (RT), wobei jedoch die Lebensqualität und das Befinden des Patienten im Vordergrund der Behandlung stehen.

Die Prognose ist infolge des zum Zeitpunkt der Diagnose meist fortgeschrittenen Tumorwachstums ungünstig. Mehr als  $\frac{2}{3}$  der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (VOKES und ATHANASIADIS 1996). Jedoch spielt das Stadium und die Lage sowie die Eindringtiefe in das Gewebe eine wichtige Rolle. Eindringtiefen von weniger als 3 mm, wie es beim Mikrokarzinom der Fall ist, haben eine deutlich bessere Prognose (PLATZ et al. 1982).



Je nach Tumorlokalisierung beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten bei Hypopharynxkarzinomen nur 27% und bei Karzinomen an der Lippe 76% (LANG et al. 2002).

Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive, katamnestische Analyse der klinischen Daten der von 1998 bis 2008 im HNO- Klinikum Kassel registrierten Patienten. Bei allen 132 Patienten wurde nach Primärtherapie (PT) keine Tumorfreiheit erzielt. Somit kann man bei den dann folgenden Therapieansätzen im weitesten Sinne von einer Palliativbehandlung sprechen.

Wir möchten nun wissen, wie lange alle 132 palliativ behandelten Patienten nach Ersttherapie und eventuell folgender Zweittherapie noch lebten und welche Therapien eingesetzt wurden. Dabei sollte die Lebensqualität der Patienten im Vordergrund stehen und die therapiebedingten Wirkungen und Nebenwirkungen sorgfältig analysiert werden. Auch der Kostenfaktor spielt in der heutigen Zeit eine nicht zu vernachlässigende Rolle und so möchten wir deskriptiv die Kosten der unterschiedlichen Therapieansätze im Zusammenhang mit der Überlebensrate und der Lebensqualität untersuchen.

## 1.1 TNM-Klassifikations-Einteilungskriterien der Tumorstadien

In den Jahren 1943-1952 wurde in Frankreich das TNM-System zur Klassifikation maligner Tumore von Denoix entwickelt (HOFFMANN und REINERT 2002). Die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) einigte sich 1953 auf eine allgemeine Methode der Klassifikation nach der anatomischen Ausbreitung des Tumors unter Verwendung des TNM-Systems, das sich auf die Größe des Primärtumors (T), auf die regionären Lymphknoten (N) sowie die Fernmetastasen (M) bezieht. Es kam in den Jahren danach zu erneuten Verbesserungen, bis sich das TNM-Komitee 1982 für eine neue TNM-Klassifikation in der 4. Auflage einsetzte (WITTEKIND et al. 2002), die sich bis heute als sinnvoll erwiesen hat und mittlerweile in der 6. Auflage vorliegt.

Es sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Primärausdehnung und Infiltration von benachbarten Geweben
2. Die Größe, Anzahl und Lage befallener Lymphknoten
3. Das Auftreten von Fernmetastasen.

Eine möglichst genaue klinische und histopathologische Inspektion des Tumors ist laut der TNM-Klassifikation anzustreben (WITTEKIND et al. 2002).

Die Einteilung der Karzinome in ein bestimmtes System hilft so bei der Wahl der Therapie, erleichtert den Informationsaustausch zwischen den Behandlungszentren, kann prognostische Hinweise geben und hilft bei der Auswertung onkologischer Ergebnisse.

Der Durchmesser eines Tumors kann wichtige Aussagen über die Prognose machen und so wurde von MOORE et al. (1986) ein Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Lymphknotenbefall festgestellt. Hat ein Tumor einen kleinen Durchmesser (kleiner als 2 cm), ist die Gefahr eines Lymphknotenbefalls auch gering und die Prognose für den Patienten gut. Die Überlebensrate liegt hier bei 68% im Gegensatz zu Tumoren, die größer als 4 cm sind, bei denen die Patienten eine Überlebensrate von nur 23% haben.

Es kann zwischen präoperativer (klinisch; cTNM) und postoperativer (histopathologisch; pTNM) Einteilung differenziert werden.

Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich**  
(WITTEKIND et al. 2002)

T Primärtumor	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor misst in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger
T2	Tumor misst in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, jedoch nicht mehr als 4 cm
T3	Tumor misst in seiner größten Ausdehnung mehr als 4 cm, jedoch nicht mehr als 6 cm
T4	Tumor misst in seiner größten Ausdehnung mehr als 6 cm und infiltriert Nachbarstrukturen
Tis	Carcinoma in situ
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
N Regionäre Lymphknoten	
N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall nachweisbar
N1	Ein ipsilateraler Lymphknoten, der kleiner als 3 cm ist
N2a	Solitäre ipsilaterale Lymphknoten, die größer als 3 cm, aber nicht größer als 6 cm sind
N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten, die nicht größer als 6 cm sind
N2c	Bilaterale und kontralaterale Lymphknoten, die nicht größer als 6 cm sind
N3	Lymphknoten größer als 6 cm
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
M Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

Die Ergebnisse der TNM-Klassifikation, die im Rahmen der Diagnostik mittels Laboruntersuchungen, bildgebender Verfahren und Biopsie und/oder Operationen ermittelt wurden, stellen die Grundlage des „Staging“ (Stadieneinteilung) dar und ermöglichen eine Einteilung des Patientengutes in die Tumorstadien (siehe Tab. 2). Bei dieser Einteilung bekommt der Kliniker einen schnellen Überblick über den Schweregrad der Erkrankung und kann so einfacher eine Therapiestrategie oder -entscheidung treffen. Durch das Staging kann jedoch nicht auf die Prognose des Patienten geschlossen werden (CARR 1983).

**Tabelle 2: Staging der Erkrankung nach dem TNM-System** (WITTEKIND et al. 2002)

Klinisches Stadium		Tumorgröße	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stage	0	Tis	N0	M0
Stage	I	T1	N0	M0
Stage	II	T2	N0	M0
Stage	III	T3	N0	M0
		T1	N1	M0
		T2	N1	M0
	IV	T3	N1	M0
Stage		T4	N0, N1	M0
		jedes T	N2, N3	M0
		jedes T	jedes N	M1

## 1.2 Therapieverfahren von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

Die Grundsäulen der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, die in dieser Arbeit genauer betrachtet werden sollen, sind die Strahlentherapie, Chemotherapie, Chirurgie und Kombinationstherapien. Die jeweilige Behandlung hängt von der Tumorgröße, -lokalisation, der Histologie sowie dem

Ausbreitungsgrad des Tumors ab. Des Weiteren werden der Allgemeinzustand (AZ) sowie das Alter des Patienten in die Therapieentscheidung miteinbezogen.

Die interdisziplinäre und multimodale, individuelle Planung ermöglicht inzwischen eine umfassende Therapie bei malignen Erkrankungen, die verschiedene Ziele verfolgt und heutzutage unerlässlich ist. Dabei werden zwei Hauptstrategien verfolgt. Zum einen die kurative Behandlung, d.h. die komplette Heilung des Patienten, und zum anderen die palliative Therapie, bei der der unheilbar kranke Patient eine Verbesserung der Lebensqualität und Überlebenszeit erwartet.

Das Risiko, an einem Zweitumor zu erkranken, ist in den letzten Jahren auf Grund der erfolgreich therapierten Primärtumore und daraus resultierender längerer Lebenserwartung gestiegen (BYERS 1992). Jedoch ist die Überlebensrate nach der Behandlung eines Zweitkarzinoms schlechter, als nach der Behandlung eines Primärtumors (BHATTACHARYYA und NAYAK 2005).

Das Versagen von Therapien resultiert häufig aus der Entwicklung von Lokalrezidiven nach Primärtherapie oder aus der Entwicklung von regionären und Fernmetastasen sowie Zweittumoren (GANLY und KAYE 2000). In solchen Fällen versprechen aktuelle Forschungen und Studien durch eine Kombination aus multiplen Behandlungsmodalitäten, transoraler Lasermikrochirurgie und taxanbasierter Chemotherapie ein lokoregionales progressionsfreies 3-Jahres-Überleben von fast 100% in einem selektierten Patientenkollektiv mit fortgeschrittenen Karzinomen (YAO et al. 2006).

Zum Verständnis einiger Begriffe sind hier die Wichtigsten kurz aufgeführt:

Unter einer „adjuvanten“ Therapie versteht man die Behandlungsformen nach einer vorausgegangenen vollständigen operativen Tumorentfernung. Ein Patient bekommt zum Beispiel postoperativ nach einer chirurgischen Resektion zusätzlich eine Chemotherapie oder Bestrahlung, um dadurch die langfristigen Heilungschancen zu verbessern.

Bei der „neoadjuvanten“ Therapie wird der Tumor vor einer möglichen Operation oder RT durch eine Therapie vorbehandelt, um eine verbesserte Ausgangssituation für die Folgetherapie zu erreichen.

### 1.2.1 Chirurgie

Das chirurgische Vorgehen wurde in den 50er und 60er Jahren weitaus extremer und mit weniger Rücksicht auf Erhaltung des oberen Aerodigestivtraktes oder kosmetische Gesichtspunkte vertreten, was zu erhöhter Morbidität und Mortalitätsraten führte, ohne jedoch bedeutende Verbesserungen der Heilungsraten zu erreichen. So war man bis Ende der 60er Jahre der Meinung, dass die komplette Entfernung aller zervikalen Lymphknoten („radical neck dissection“) einschließlich der Opferung funktionell wichtiger Strukturen wie N. accessorius, M. sternocleidomasteideus oder V. jugularis interna in allen Fällen notwendig sei. Dieses ultraradikale Vorgehen wurde durch die Kombinationstherapien in den 70er Jahren abgelöst, um so einen weitgehenden Funktionserhalt und damit die Lebensqualität des Patienten zu sichern. Es wurde erkannt, dass auch ein strukturerhaltendes Vorgehen und nicht-operativer Therapieansatz, angepasst an den Lymphknotenstatus, onkologisch vergleichbare Daten bringt (BOCCA et al. 1980). Im Jahr 1991 wurde zum ersten Mal gezeigt, dass eine rein konservative Therapie (Induktionschemotherapie und danach RT) im Vergleich zu einer Laryngektomie (Operation) gefolgt von einer adjuvanten RT ohne Verschlechterung der Gesamtüberlebenszeit einhergeht (STEINER et al. 2001). 2003 wurde von FORASTIERE et al. belegt, dass organerhaltende und nicht-chirurgische Therapieansätze gegenüber einer primär chirurgischen Therapie keinen Überlebensnachteil bringen.

Dennoch ist auch heute die Chirurgie nach wie vor das wichtigste Standbein im therapeutischen Konzept von HNO-Tumoren, um die weitere Therapieplanung auf einer exakten Stagingenteilung planen zu können.

Es kann heute zwischen elektiver, selektiver und (modifiziert) radikaler „neck dissection“ gewählt werden, was ein dem Lymphknotenbefall und der Lokalisation des Primärtumors angepasstes Vorgehen ermöglicht (BOOTZ 2001). Die komplette chirurgische Entfernung des Tumors stellt laut WENNERBERG (1996) den wichtigsten prognostischen Faktor in allen Therapieverfahren von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich dar.

Während in den frühen Tumorstadien T1 und T2 bei nahezu allen Tumorlokalisationen eine radikale chirurgische Entfernung des Tumors operationstechnisch möglich ist, kann dieses Ziel bei den fortgeschrittenen Stadien

T3 und T4 nur bedingt oder tumorbiologisch nicht mehr sinnvoll erreicht werden. Selbst bei operationstechnisch machbar erscheinenden Resektionen werden die funktionell vertretbaren Grenzen häufig überschritten (KAANDERS et al. 1997).

Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen nach alleiniger konventioneller Operation beim T3-T4 Hypopharynxkarzinom unter 20%, beim T3-T4 Larynxkarzinom zwischen 40% und 65%, beim fortgeschrittenen Zungenkarzinom zwischen 6% (T4) und 34% (T3) und beim Zungengrundkarzinom (T3,T4) zwischen 10% und 20% (BECKER und PFALTZ 1983).

Nach alleiniger Operation kam es zu Rezidivraten bis über 70% nach den ersten zwei Jahren (VIKRAM 1984).

Unter dem Gesichtspunkt der Funktionserhaltung wird auch die Mikrochirurgie und transorale Laserchirurgie eingesetzt, die deutliche Verbesserungen erzielen (VIKRAM et al. 1984). Die ärztliche Motivation zur Weiterentwicklung der operativen Möglichkeiten liegt vor allem in der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, welche durch minimalinvasives Vorgehen erreicht wird.

Es ist noch zu erwähnen, dass bereits behandelte Rezidivtumore auf Grund ihrer Vernarbungen schwieriger zu operieren sind, da es keine eindeutigen Tumorabgrenzungen mehr gibt. Außerdem liegt ein hohes Risiko an Wundheilungsstörungen, schwerwiegenden Funktionseinschränkungen (Schlucken, Sprechen) und damit einer oft nicht vertretbaren Einbuße an Lebensqualität bei insgesamt schlechter Prognose vor (BOOTZ 2001). Dies ist insbesondere der Fall, wenn bereits im Vorfeld alle konventionellen Therapiemöglichkeiten einschließlich Strahlen- und Chemotherapie ausgeschöpft wurden.

Zur Zeit wird die Behandlung von austherapierten Rezidiven im Kopf-Hals-Bereich mit photodynamischer Lasertherapie (PDT) untersucht, welche eine weniger belastende und komplikationsärmere Behandlung für den Patienten verspricht, wodurch die Lebensqualität möglicherweise verbessert werden kann (LORENZ und MAIER 2008).

### 1.2.2 Strahlentherapie

Die Radiatio (RT) nimmt bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich auf Grund der Erhaltung anatomisch wichtiger Strukturen und Funktionen einen sehr wichtigen Stellenwert ein. Zu kurativen Zwecken kann sie als alleinige Therapie oder in Kombination mit chirurgischen und zytostatischen Behandlungsverfahren eingesetzt werden. Spricht der Tumor auf die Radiotherapie an, wird unter Schonung des gesunden Gewebes eine gezielte Tumorverkleinerung stattfinden. Die Bestrahlungstechniken, die Dosis und die Behandlungsdauer werden individuell abhängig von den Tumoren und vom Allgemeinzustand des Patienten festgelegt.

Des Weiteren ist der Erfolg der Strahlentherapie auch noch von drei anderen Faktoren abhängig:

Zum Ersten von der Größe des Tumors, zum Zweiten von der Oxygenierungsrate der Zelle und zum Dritten von der Strahlensensibilität der Zelle und deren biologischen Eigenschaften. Hypoxische Zellen sind deutlich strahlenresistenter als normal oxygenierte Zellen. Die Sauerstoffradikale in der Zelle spielen bei der Bestrahlung eine wesentliche Rolle und so wurde ein Zusammenhang zwischen der geringeren Sauerstoffaktivität bei Rauchern und der verminderten Strahlenwirkung gezeigt (HERRMANN et al. 2006).

Während sich kleine Larynxkarzinome (T1N0,T2N0) gut kurativ mit einer alleinigen RT behandeln lassen, ist die Prognose der fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinome nach alleiniger RT wesentlich schlechter. Die Diagnose der meisten Plattenepithelkarzinome geschieht erst in fortgeschritteneren Stadien. In den Stadien T4N3 werden die schlechtesten Ergebnisse erzielt. Nach Bestrahlungsende haben immer noch 71% dieser Tumorpatienten ein persistierendes Karzinom. Aus diesem Grund steht bei fortgeschrittenen Tumoren in Deutschland die Operation im Vordergrund, die in der Regel mit einer postoperativen Strahlen- bzw. Radiochemotherapie verbunden ist. Das primäre operative Vorgehen ist zur Erfassung der genauen pathologisch-anatomischen Staginginteilung nach TNM-Kriterien für die weitere Therapieplanung jedoch äußerst wichtig.



Die alleinige postoperative adjuvante Strahlentherapie gilt seit den 80er Jahren als lokalrezidiv-reduzierendes Verfahren und lässt eine bessere Lebensqualität der Tumorpatienten zu (SEIWERT und COHEN 2005). Jedoch sollte die adjuvante Bestrahlung auf Grund der Wundheilung erst vier bis sechs Wochen nach der Operation beginnen.

In Deutschland wird die Strahlentherapie oft postoperativ als Nachbestrahlung bei großen Primärtumoren (T3/T4) oder als Primärtherapie bei Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen sowie bei zu weit infiltrierten, chirurgisch nicht mehr behandelbaren Tumoren eingesetzt. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn eine Nachresektion nicht mehr möglich ist, chirurgisch aber nur eine R1- oder R2-Resektion möglich war.

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach Operation und adjuvanter RT zwischen 27% und 34%. Das Auftreten von Lokalrezidiven liegt nach fünf Jahren zwischen 27% und 61% und bei Fernmetastasen zwischen 18% und 21%. Diese Ergebnisse sind noch immer nicht zufriedenstellend (COOPER et al. 2004).

Ein sehr wichtiger Punkt in der RT ist die richtige Fraktionierung, das heißt die richtige Verteilung der Bestrahlungsdosis über einen bestimmten Zeitraum (LEBORGNE et al. 2000).

In der EORTC-Studie 22851 werden standardfraktionierte mit hyperfraktionierten (HFRT) Strahlentherapien bei Patienten mit moderat fortgeschrittenen (T2-3,N0-1) Karzinomen verglichen. Die hyperfraktionierten Therapien schneiden bei Patienten mit T3N0 und T3N1 mit Tumorkontrollen von 13% nach 5 Jahren signifikant besser ab. Die Überlebenszeit war nicht deutlich verbessert (FU et al. 2000).

Eine weitere Studie über die akzelerierte fraktionierte Strahlentherapie (AFRT) bei weit fortgeschrittenen, inoperablen Karzinomen, weist darauf hin, dass diese Therapie zwar machbar ist und auch eine lokale Verbesserung der Tumorkontrolle aufweist, jedoch kaum einen Einfluss auf das Überleben hat. Außerdem zeigte sich, dass unter der akzelerierten Bestrahlung die akute Mukositis schwerwiegender war und deutlich länger anhielt (BOURHIS et al. 2006).

Bei der Radiotherapie als alleiniger Behandlungsoption wird in einer Metaanalyse von BUDACH et al. (2006) zur hyperfraktionierten RT geraten.

All diese Fortschritte in der Strahlentherapie haben bessere Ergebnisse gebracht, aber bei allen kommt es auch zu einer höheren akuten Toxizität und manchmal einer höheren Spättoxizität (Fibrose).

Eine Strahlentherapie mit kurativen Strahlendosen ist auf Grund der häufig verlegten Zugangswege und daraus folgenden Nebenwirkungen bei Rezidiven selten indiziert. Auch der operative Zugang zu diesen bereits schon operierten und anatomisch schwierigen Kopf-Hals-Gebieten ist meist begrenzt.

In diesen Fällen bietet die Brachytherapie (interventionelle Strahlentherapie) eine Möglichkeit den Tumor direkt und konzentriert zu bestrahlen und die umliegenden Gewebe gleichzeitig zu schützen. Weitere Vorteile dieses Therapiekonzeptes sind die verkürzte Behandlungsdauer und die Begrenzung der Strahlenstreuung sowie eine mutilationslose Verschiebung der Tumorränder nach perioperativer Brachytherapie. Die Lebensqualität bei Patienten mit Rezidiven stellte sich bei diesem chirurgisch-strahlentherapeutischen Vorgehen als gut heraus (MARSIGLIA et al. 2002).

Es ist belegt, dass durch einen zunehmenden Behandlungszeitraum, z.B. durch Behandlungsunterbrechungen oder geringere Strahlendosis pro Woche, die Tumorheilung deutlich abnimmt. Die Ursache hierfür ist die schnelle Repopulation von Tumoren durch Tumorstammzellen während der RT. Um dieses Problem zu umgehen, kann mit verkürzten, akzelerierten Bestrahlungen therapiert werden (NORDSMARK et al. 2005).

In vielen Fällen ist eine Chemotherapie auf Grund von Nierenschäden oder ein chirurgischer Eingriff auf Grund von kardiovaskulären Erkrankungen nicht möglich. In diesen Fällen kann eine primäre alleinige hochdosierte perkutane RT durchgeführt werden. Hier muss jedoch mit Nebenwirkungen, wie Xerostomie, Mukositis und Schluckbeschwerden gerechnet werden (LANGE 1997).

Neue Erkenntnisse bringt die intraoperative Radiotherapie (IORT), die eingesetzt wird, wenn es chirurgisch nicht zu einer kompletten Tumorfreiheit kommt, Rezidive oder Metastasen auftreten oder wenn die umliegenden Gewebe die RT einschränken. Bei dieser Therapieform wird der Tumor oder das Rezidiv mit einer hohen, kleinvolumigen Einzeldosis bestrahlt, ohne das umliegende Gewebe zu belasten

(CHOU et al. 2001). Diese Art von Bestrahlung ist sehr aufwendig und flächendeckend nicht durchführbar.

Einen aktuellen Leitfaden über die Bestrahlungstechniken- und Fraktionierungen in Bezug zur TNM- Klassifizierung gibt es bis heute immer noch nicht. Zurückzuführen ist dies auf die vielen unterschiedlichen, individuellen klinischen Studien, die es nicht möglich machen, aus diesen Ergebnissen ein vielversprechendes Gesamtkonzept zu etablieren (JEREMIC et al. 2004).

### **1.2.3 Chemotherapie**

Bis zu Beginn der 1990er Jahre war die Chemotherapie (CT) lediglich in der palliativen Behandlung, d.h. bei nicht mehr behandelbaren Fernmetastasen und/oder Rezidivtumoren nach Operationen und/oder RT, etabliert (DIMERY und HONG 1993).

Die Remissionsraten bei vorbehandelten Rezidiven und Fernmetastasen lagen bis Mitte der 90er Jahre bei nur etwa 15% und 30%, bis dann die Taxane Docetaxel und Paclitaxel kamen, die etwa 30-40% Remissionen in diesem Kollektiv erzielen konnten (FORASTIERE 1994). Seitdem hat die CT einen festen Platz innerhalb der Therapiekonzepte bei fortgeschrittenen und inoperablen Tumoren eingenommen. Bei unbehandelten Patienten in frühen Tumorstadien ist die Chemotherapie mit durchschnittlich 80% Remissionen sehr aktiv. In der Studie von ZORAT et al. (2004) stellt sich jedoch die Induktionschemotherapie nur bei fortgeschrittenen, inoperablen Kopf-Hals-Tumoren als vielversprechend dar, nicht jedoch bei Patienten, die noch operiert werden können.

Es muss bei der Chemotherapie zwischen der Monotherapie und der Polychemotherapie unterschieden werden:

Die Vorteile einer Monotherapie sind die bessere Steuerbarkeit und voraussehbaren Toxizitäten, die Nachteile sind oft in der geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu den intensiveren Polychemotherapien zu sehen. Häufig eingesetzte Substanzen in der Monotherapie sind Methotrexat (MTX), Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Docetaxel (VERMORKEN 2005).

Eine Polychemotherapie sollte nur bei Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand (AZ) appliziert werden, d.h. bei jüngeren Patienten, Patienten ohne wesentliche andere Erkrankungen oder Patienten, die ein hohes Maß an Toxizitäten vertragen.

Polychemotherapien, die sich in den letzten Jahren bewährt haben, sind Kombinationen aus Cisplatin und 5-FU (BUDACH et al. 2006).

Bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen, jedoch nicht metastasierten Erkrankungen werden verschiedene Therapieansätze untersucht.

Die Induktionstherapie (neoadjuvante, präoperative) macht bei organerhaltenden Therapiekonzepten zwar eine Volumenverkleinerung des Tumors nach darauffolgender RT aus, zeigte in den letzten beiden Jahrzehnten jedoch keinen Überlebensvorteil bei KHT (PIGNON et al. 2000). Im Hinblick auf den Überlebensvorteil und den Organerhalt werden nun deutlich mehr Hoffnungen in die Triplekombination mit Taxanen (Docetaxel), Cisplatin und 5-FU gesetzt. Seit 2004 wird die Triplekombination Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (TPF) eingesetzt, die mit Ansprechraten von über 90% bei Primärtumoren (POSNER et al. 2001) und 43% bei Rezidiven (BAGHI et al. 2006) zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie führte.

In neueren Induktionstherapieansätzen mit Taxanen (z.B. Docetaxel) konnten Vorteile bezüglich des Überlebens- und der Organerhaltungsrate bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren gesehen werden, die in den letzten beiden Jahrzehnten in zahlreichen Studien zur Induktionstherapie nicht gezeigt werden konnten. Eine Induktionstherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (PF) verglichen mit der Induktion von TPF (jeweils 3 Zyklen) und anschließender Radiatio von 70 Gy erzielte eine 3-Jahres-Larynxorganerhaltungsrate in der TPF-Gruppe von 73% gegenüber 63% in der PF-Gruppe. Es spricht vieles dafür, dass die Ergebnisse der TPF-Induktion denen der PF-Induktion überlegen sind und zu einem höheren Larynxorganerhalt führen (CALAIS et al. 2006). In der TPF-Gruppe zeigt sich eine signifikant höhere krankheitsfreie Überlebensrate und höhere Gesamtüberlebensrate. Auch in anderen Gruppen brachte der Zusatz von Taxanen zur Induktion mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TPF) im Vergleich mit CF verbesserte Ergebnisse in der klinischen Wirksamkeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem HNC (HITT et al. 2005).

Um die Lebenswahrscheinlichkeit und nicht nur Effektivität der neoadjuvanten CT zu verbessern, wird die Hoffnung auf andere Zytostatikakombinationen wie z.B. Paclitaxel/Cisplatin, insbesondere in Kombination mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Cetuximab), gesetzt. Der an den EGFR-Rezeptor bindende monoklonale Antikörper Cetuximab wurde als Therapie zur Bestrahlung hinzugefügt und verbesserte die progressionsfreie Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung signifikant (BONNER et al. 2006).

Die Gesamtansprechrates wird bei der Behandlung mit kombinierter Chemotherapie laut VOKES und ATHANASIADIS (1996) um 30-40% gesteigert. Im Vergleich hierzu schneiden die Monotherapien, bei der nur einzelne Substanzen gegeben werden, mit 10- 20% Ansprechrates schlechter ab (JACOBS et al. 1992).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich mit den verschiedenen Kombinationstherapien bei Primärtherapie hohe Remissionsraten erzielen lassen und auch bei Rezidiven noch verhältnismäßig gute Ergebnisse bei Ansprechrates bis 40% erreicht werden, die sich jedoch enttäuschend auf die Überlebensrate auswirken. Sie beträgt im Mittel immer noch nur 6 Monate nach Diagnosestellung (FORASTIERE 1994) und ist von einer erhöhten Toxizität begleitet. Die Taxotere basierte Induktion (TPF) scheint der neue Standard für die Induktionschemotherapie zu sein. Die Möglichkeit einer Induktionschemotherapie gefolgt von einer simultanen RT erscheint durchführbar, muss aber noch erforscht werden.

Eine Entscheidung für die richtige Wahl der Chemotherapie ist oft auf Grund der besonderen internistischen Anamnese der Patienten und häufigen zusätzlichen Alkohol- und Nikotinabhängigkeit äußerst schwierig.

#### **1.2.4 Multimodale Therapieansätze**

Die Therapie stützt sich heute oft auf eine Kombination der drei klassisch eingesetzten Säulen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Vor allem bei weit fortgeschrittenen Tumoren hat sich die Behandlung von einer begrenzt effektiven Monotherapie, das heißt entweder Tumorresektion oder bei bestehender

Inoperabilität alleiniger RT, zu einer vielversprechenden multimodalen Behandlung entwickelt. Bei der Auswahl der Therapie spielt neben der Größe des Tumors insbesondere auch der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mit.

In welcher Reihenfolge die verschiedenen Behandlungskonzepte für den Patienten jedoch am vorteilhaftesten sind, ist immer noch eine zentrale Frage in der HNO-Wissenschaft. Grundsätzlich werden operable Tumoren zunächst chirurgisch unter Einbeziehung der regionären Lymphabflusswege versorgt und prä- oder postoperativ bestrahlt (FARRER et al. 1988). Um die Ausgangsbasis für einen Organerhalt zu verbessern, kann eine neoadjuvante Chemotherapie von Nutzen sein, an die sich, abhängig von der Remission, auch eine Bestrahlung oder Chemotherapie anschließen kann.

Es ist in den letzten Jahren beobachtet worden, dass es bei lokal fortgeschrittenen Tumoren durch die alleinige chirurgisch/radiotherapeutische Therapie zu mangelnden Heilungschancen und Prognosen kommt und die Überlegung zytostatische Substanzen in ein multimodales Behandlungskonzept einzubinden, sinnvoll erscheint (SEIWERT und COHEN 2005).

Im Vergleich zur alleinigen konventionellen Bestrahlung zeigt die Radiochemotherapie signifikant höhere Raten an Tumorfreiheit, eine bessere lokale Kontrolle und einen Überlebensvorteil (POSNER et al. 2001). So zeigt sich bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen (T3/T4), die ausschließlich eine RT erhielten eine Dreijahres-Überlebensrate von 24% und bei Patienten, die eine kombinierte RT und CT erhielten eine 48% Überlebensrate (WENDT et al. 1998). Hier besteht der Vorteil darin, dass das Zytostatikum die Strahlentherapie intensiviert, indem die noch nicht abgetöteten Zellen zytostatisch erfasst werden.

Das bedeutet, dass bei weit fortgeschrittenen Tumoren und gutem Allgemeinzustand des Patienten, bei denen auf Grund der zu weit fortgeschritten Tumorausdehnung keine Operation mehr möglich ist oder der Organerhalt hierdurch nicht mehr erzielt werden kann, die Radiochemotherapie einen kurativen Ansatz als Kombinationstherapie einnimmt (HARAF et al. 2003; BUDACH et al. 2006).

Aktuell liegen drei randomisierte Phase-III-Studien vor, in denen die alleinige adjuvante RT mit einer adjuvanten Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen

(Stadium III und IV) Kopf-Hals-Tumoren verglichen werden. Die Ergebnisse aller drei Studien zeigen eine signifikante Reduktion der Lokalrezidive (10-17%) sowie eine Verbesserung des krankheits- oder progressionsfreien Überlebens durch die zusätzliche Chemotherapie. Die Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit wird jedoch nur in der Studie von BERNIER et al. (2001) deutlich, während in den anderen beiden Studien von COOPER et al. (2004) und FIETKAU et al. (2006) nur ein positiver Trend nachgewiesen werden konnte.

Eine Metaanalyse, mit über 10.000 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen bewies, dass eine simultane Radiochemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit von 8% führte, während eine Induktionschemotherapie oder adjuvante Chemotherapie dagegen keinen deutlich positiven Einfluss auf das Überleben hat (PIGNON et al. 2000).

Auch die postoperative Radiochemotherapie ist der alleinigen RT in aktuellen Studien überlegen (BERNIER et al. 2001). Die Ergebnisse zeigen bei Hochrisikopatienten außerdem eine signifikant höhere Überlebensrate. Bis heute wird die postoperative simultane Radiochemotherapie routinemäßig für solche Patienten eingesetzt

Auch die Kombination von OP und RT im Gegensatz zur alleinigen RT wurde schon früh von RUDERT und DÜHMKE (1987) bei Oropharynx Tumoren der Stadien III und IV belegt. Es wurden Remissionsraten von 85% nach alleiniger RT und Behandlungserfolge von 91% nach Kombination aus Chirurgie und RT erzielt. Auch in anderen Studien bestätigte sich die gute Tumorkontrolle durch die Kombination von OP und RT, im Gegensatz zur alleinigen Bestrahlung (DÜRING et al. 1987; MÜLLER und SCHERTEL 1986; WENDT 1981). Die Langzeitüberlebensraten blieben jedoch weit hinter den Erwartungen zurück.

### 1.3 Nachsorge

Patienten, die ein Kopf-Hals-Karzinom hatten, müssen an einem engmaschigen Recall-System teilnehmen, um eine frühzeitige Erkennung von Fernmetastasen, Lokalrezidiven und Zweittumoren zu gewährleisten. Nur so kann ein Rückfall frühzeitig erkannt und therapiert werden.

#### **Tabelle 3: Nachsorgeschema**

1. und 2. Jahr :	vierteljährlich
3. und 4. Jahr :	halbjährlich
ab dem 5. Jahr :	jährlich



## 1.4 Fragestellung

Im Zuge dieser Untersuchung interessieren uns in erster Linie folgende Fragen:

- Wie wurden die Patienten, bei denen die Primärtherapie keine Tumorfreiheit erreicht hatte, weiterbehandelt?
- Wie lange lebten diese Tumorpatienten nach ihrer Primärtherapie in Abhängigkeit von den Folgetherapieverfahren?
- Wie war die Lebensqualität unter der Folgetherapie (FT) oder ohne diese?
- Wie hoch waren die Kosten für die Folgetherapien?

Die in dieser Untersuchung erfassten 132 Patienten waren alle Patienten, bei denen im Rahmen der Primärtherapie keine Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Somit wiesen alle, bis auf die 22 Patienten, die gar keine Therapie erhielten, einen Residualtumor nach ihrer Erstbehandlung auf. Es soll im Rahmen dieser Untersuchung retrospektiv ermittelt werden, welche Therapieansätze bei dieser Situation zum Einsatz kamen und welche Auswirkungen diese Therapie auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten erzielte und welche Überlebenszeiten damit erreicht wurden. Des Weiteren soll anhand der zu ermittelnden Therapiekosten ein Vergleich der einzelnen Folgetherapien und der damit erzielten Ergebnisse versucht werden.

## 2 Patientengut und Methodik

### 2.1 Patientengut

Das dieser Studie zugrunde liegende Kollektiv besteht aus Patienten, die in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten des Klinikums Kassel aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich behandelt wurden. Bei allen diesen Patienten wurde im Rahmen der Primärtherapie histologisch gesichert keine Tumorfreiheit erreicht. Es wurde nach der Primärtherapie in Abhängigkeit von der persönlichen Situation des Betroffenen, von der Art und Größe des Residualtumors, sowie von den noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz eine Folgetherapie festgelegt. Diese Therapieansätze kann man im weitesten Sinne als palliativ einstufen. Auf Grund von Arztwechsel, Ortswechsel oder Non-Compliance wurde nicht bei allen Patienten die Überlebenszeit ermittelt, so dass hier auf Grund der mangelnden Zugriffsmöglichkeit Datenlücken entstehen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Insgesamt handelt sich bei dieser Untersuchung um 132 Patienten mit Malignomen im Bereich der Mundhöhle, des Oro-, Hypo- oder Nasopharynx sowie des Larynx und einer Gruppe unterschiedlicher Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich, die entweder eine Kombinationstherapie, eine Monotherapie oder manchmal auf Grund des zu schlechten Allgemeinzustandes oder Non-Compliance gar keine Therapie erhielten.

Die Daten wurden im Zeitraum von 1998 bis 2008 erfasst.

## 2.2 Geschlechterverteilung

Der Pool der Patienten, die den Kriterien der Studie entsprechen, beläuft sich auf 132. Hiervon sind 109 (83%) männlichen und 23 (17%) weiblichen Geschlechts (siehe Abb. 1). Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist 1 zu 4,7.

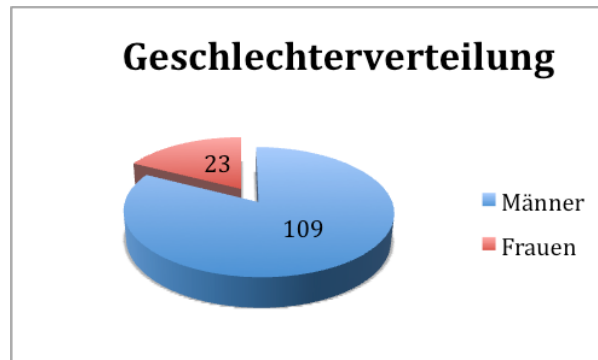


Abb. 1: Geschlechterverteilung des Patientenpools ( $n_{\text{ges.}}=132$ )

Bei den Hypopharynxkarzinomen sind 17 Männer und eine Frau verzeichnet. Die Gruppe der Oropharynxkarzinome beinhalten 27 Männer und 8 Frauen, die der Nasopharynxkarzinome ausschließlich 4 Männer und von den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen waren 23 männlich und 6 weiblich. Der Gruppe mit Larynxkarzinomen werden 14 Männer und eine Frau zugeordnet und die der anderen heterogenen Tumorlokalisationen, die den oben genannten Gruppen nicht zugeordnet werden können, gehören 24 Männer und 7 Frauen an. Abbildung 2 gibt eine Übersicht der beschriebenen Verteilungen an.

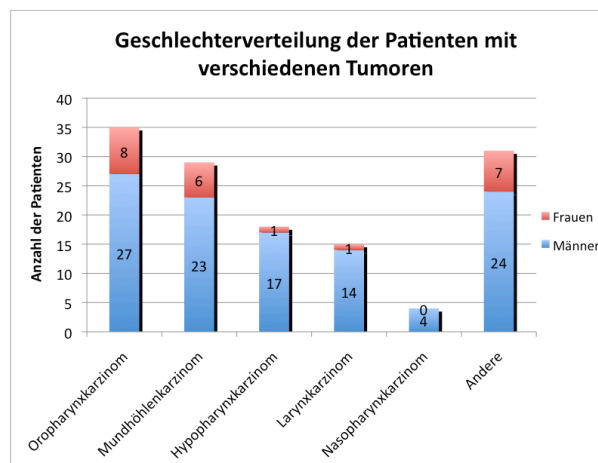


Abb. 2: Patientenverteilung in Anzahl nach Geschlecht ( $n_{\text{ges.}}=132$ )

### 2.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose

Die Altersverteilung der Patienten in unserem Kollektiv berechnet sich aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und Datum der Primärdiagnose. Der jüngste Patient ist beim Auftreten des Primärtumors 41 Jahre alt, die älteste Patientin 90 Jahre. Bei der Altersverteilung zeigt sich, wie in Abb. 3 zu sehen ist, ein Maximum im sechsten Dezennium.

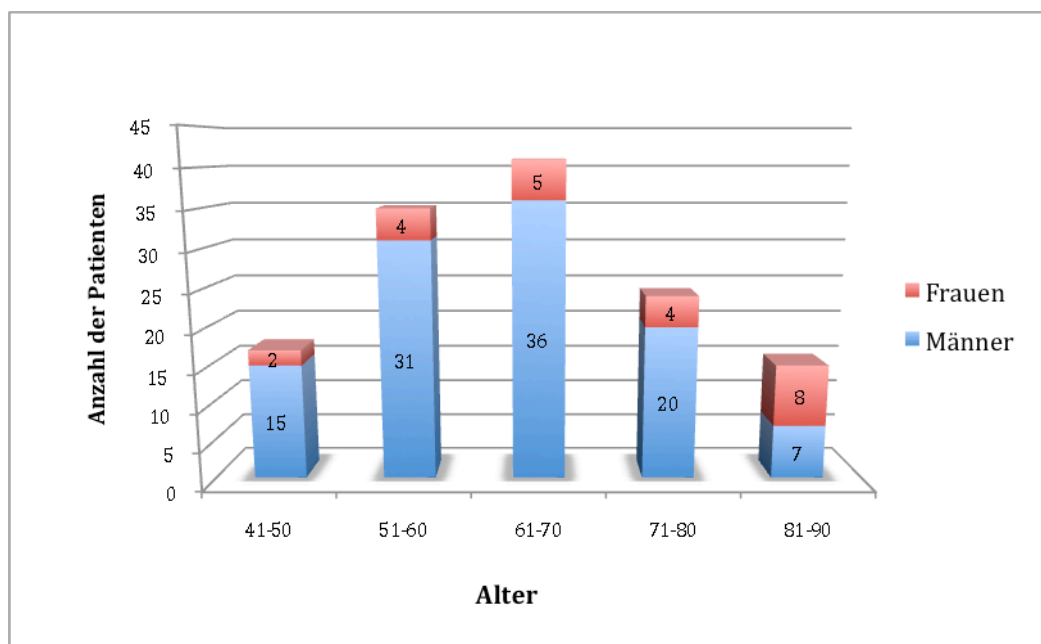


Abb. 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED)

### 2.4 Lokalisation des Primärtumors

Gegenstand dieser Studie sind 132 Tumorpatienten mit histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Oro-, Hypo- und Nasopharynx sowie der Mundhöhle, des Larynx und einer Gruppe mit anderen heterogenen Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich, die auf Grund dieses Tumors in Kassel behandelt wurden. Die Tumoren unterscheiden sich in ihrer Größe, Lokalisation, Art und ihrem klinischen Stadium.

Die am häufigsten diagnostizierte Tumorlokalisation umfasste die Gruppe der Oropharynxkarzinome mit 36 Patienten (27%). Danach folgt die Gruppe der

heterogenen Tumorlokalisationen, die den oben genannten Gruppen nicht zugeordnet werden können mit 30 Patienten (23%). Zu dieser Gruppe gehören CUP-Syndrome (9), Hautkarzinome (6), Ohrtumore (3), Kieferhöhlenkarzinome (2), Tracheakarzinome (2), Ösophaguskarzinome (2), ein Bronchialkarzinom und ein Karzinom der Nase sowie ein Karzinom der Lunge und der Parotis, Lymphknotenmetastasen und ein Siebbeinkarzinom.

29 (22%) Patienten gehören der Gruppe der Mundhöhlenkarzinome an und 18 (14%) haben ein Hypopharynxkarzinom. Patienten mit Larynxkarzinomen machen mit 15 (11%) Patienten eine kleinere Gruppe aus und Patienten, die ein Nasopharynxkarzinom haben, machen mit nur 4 (3%) Patienten die kleinste Tumorgruppe aus (siehe Abb. 4).

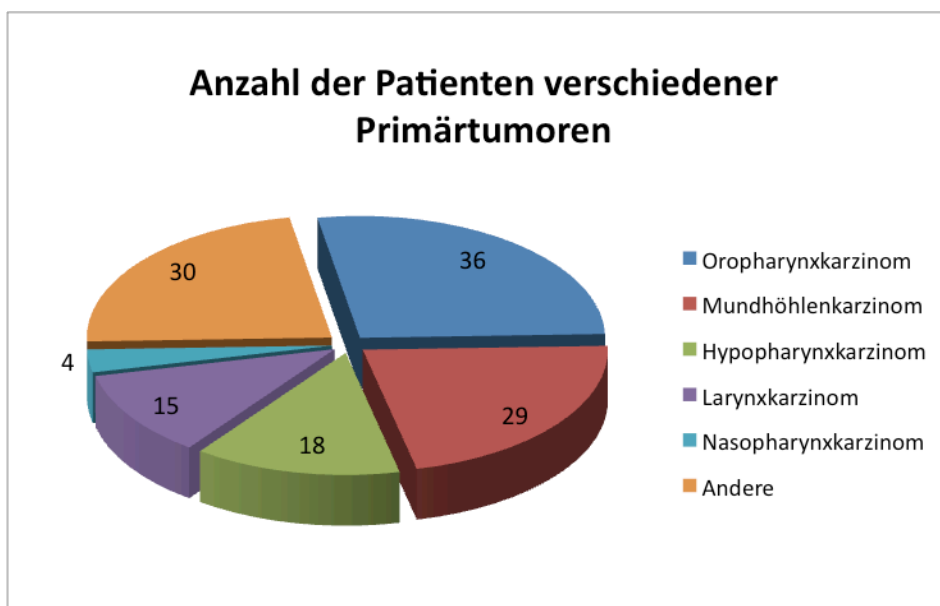


Abb. 4: Verteilung und Anzahl der Patienten in den verschiedenen Tumorlokalisationsgruppen ( $n_{\text{ges.}} = 132$ )

## 2.5 Das TNM-System als Klassifikationsgrundlage

Der Anteil der Patienten mit einem T1-, T2- und T3- Tumor beträgt 3%, 11%, und 15%. Mit 55% werden die meisten Patienten erst mit einer Tumorgröße von T4 diagnostiziert. Abbildung 5 zeigt die Primärtumorklassifikation innerhalb der sechs Tumorgruppen.

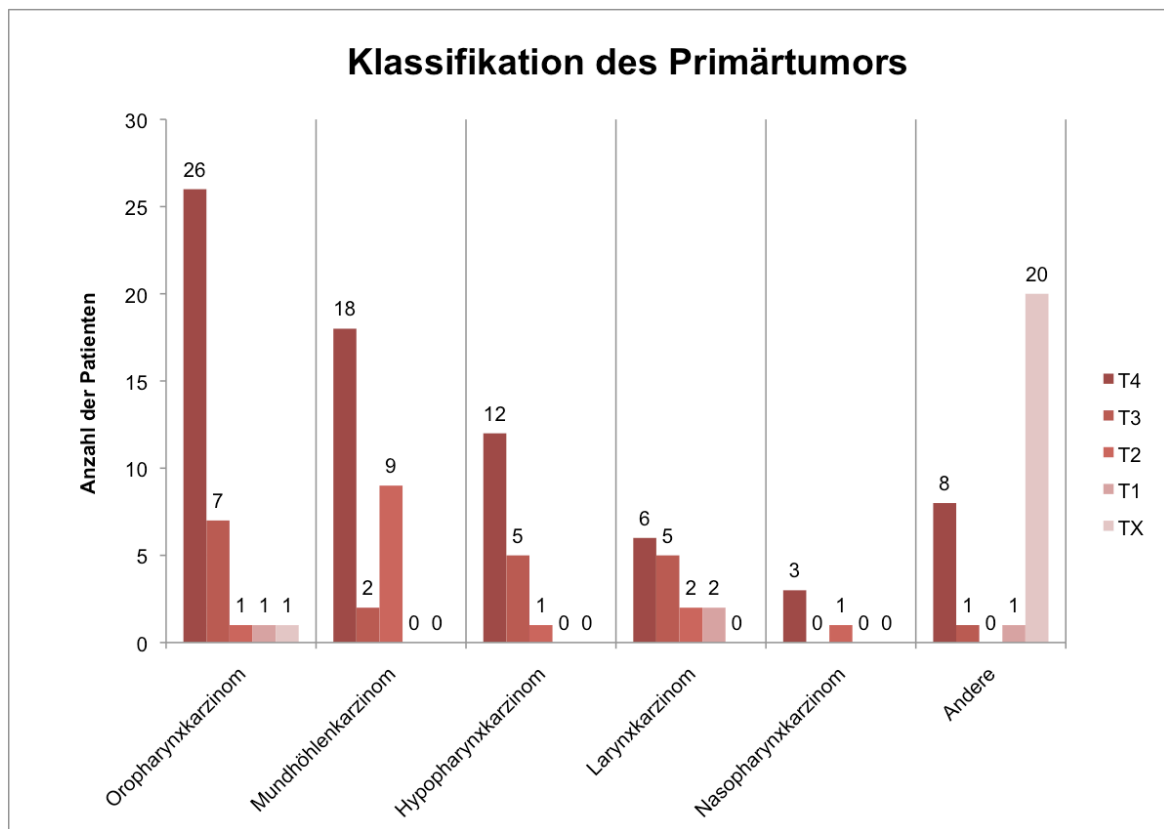


Abb. 5: Tumorklassifikation bei ED

Beim Erfassen der Lymphknotensituation wurde der höchste Befall mit 30% bei N2c ermittelt. Dies bedeutet, dass multiple ipsilaterale und kontralaterale Lymphknoten mit einem Durchmesser kleiner als 6 cm am häufigsten vorliegen. Mit 20% kamen die N2b Lymphknotenbefälle vor, was bedeutet, dass multiple ipsilaterale Lymphknoten vorliegen, die kleiner als 6 cm sind. Mit einem Lymphknotenbefall größer als 6 cm (N3) wurden 18% der Patienten diagnostiziert.

14% der Patienten waren ohne Lymphknotenbefall (N0). N1 ist definiert als ipsilateral solitäre Lymphknotenmetastase, die kleiner als 3 cm groß ist. Von dieser Lymphknotensituation sind 7% der Patienten betroffen. N2, ohne jegliche Unterteilung, kam zwei Mal (2%) vor und N2a bei einem der Patienten. N2a ist definiert als Metastase in solitären ipsilateralen Lymphknoten, die eine Ausdehnung von mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm, haben.

Die TNM-Klassifikation für den Lymphknotenbefall (N) fehlt bei 8 Patienten (6%). In Abbildung 6 ist die Verteilung der N-Situation aufgeführt.

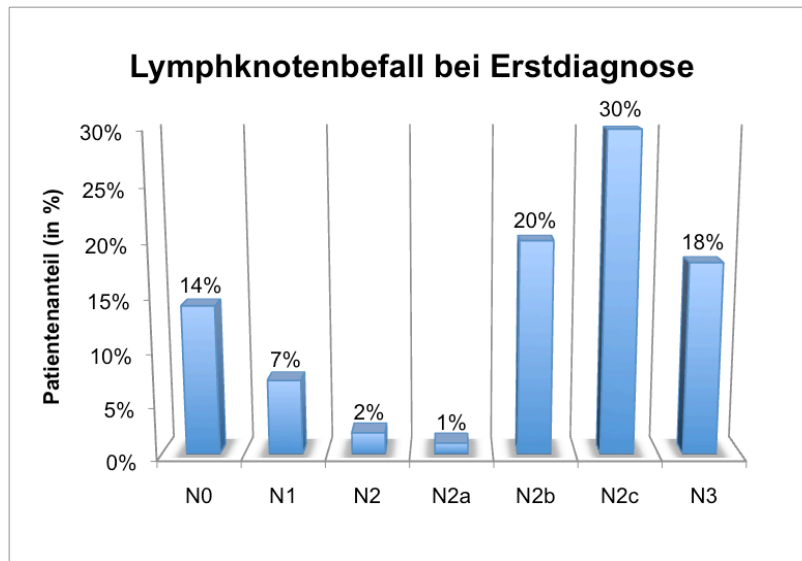


Abb. 6: Lymphknotenklassifikation bei Erstdiagnose

Die Fernmetastasierungsrate bei ED wird in der Abbildung 7 dargestellt, in der zu erkennen ist, dass bei 107 Patienten (81%) Fernmetastasen ausgeschlossen werden konnten (M0) und bei 15 Individuen (11%) zum Zeitpunkt der ED bereits Fernmetastasen festgestellt wurden. Bei dieser Auswertung fehlen die Angaben von 7 Patienten (5%).

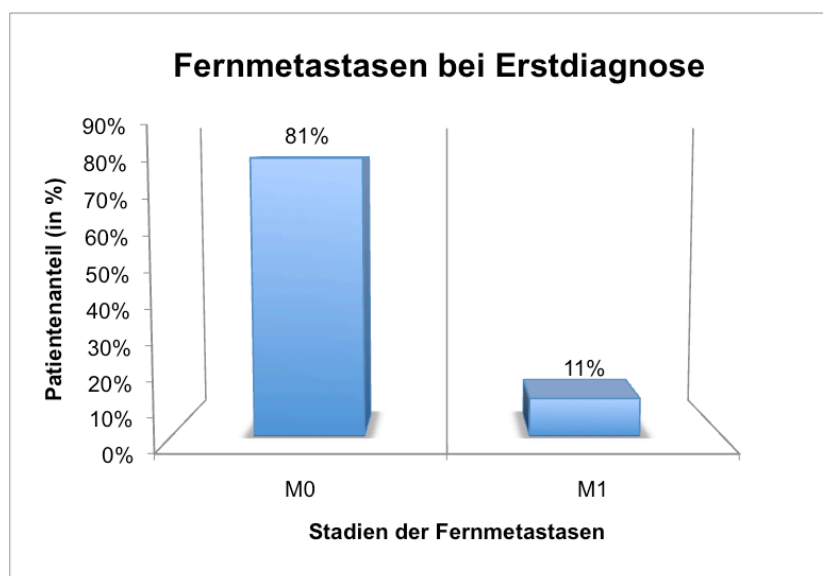


Abb. 7: Anzahl der Patienten ohne (M0) und mit Fernmetastasenbefall (M1) bei ED

In der Studie konnten bei 2% der Tumorerkrankten keine TNM-Werte erhoben werden.

## 2.6 Tumorstaging

Die Stadieneinteilung für die in dieser Untersuchung erfassten Patienten ist in Abbildung 8 dargestellt und wird wie folgt gegliedert:

Das Stadium IV ist mit 88,6% (117 Patienten) mit großem Abstand am häufigsten vorzufinden. Das Stadium III wurde bei 6,1% (8 Patienten) diagnostiziert. Dem Stadium II und I sind jeweils nur 1,5% (2 Patienten) zugeordnet. Bei 3 Patienten (2,3%) liegen keine Angaben vor.

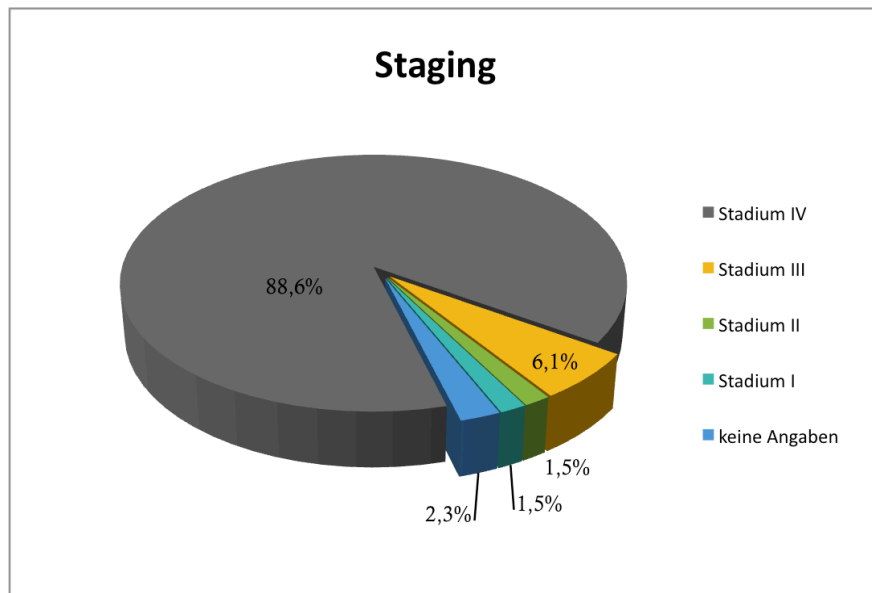


Abb. 8: Prozentualer Anteil der Patienten in den Stadien I-IV

## 2.7 Primärtherapie der Patienten

Es wird in dieser Untersuchung zwischen drei Monotherapien und drei Kombinationstherapien unterschieden. Von den 132 Patienten bekamen 21 Patienten weder eine Primärtherapie noch eine Folgetherapie. Dies ist auf den schlechten AZ einiger Patienten oder auf den schnell eintretenden Tod nach Diagnose zurückzuführen. Dies bedeutet, dass 111 Patienten eine Primärtherapie bekamen, wovon weitere 44 eine Folgetherapie erhielten (siehe auch 2.8).



Die am häufigsten angewendete Primärtherapie war eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung, die bei 28 Patienten (21,2%) angewendet wurde. Eine alleinige Radiatio erhielten 21 Patienten (15,8%) und eine alleinige operative Behandlung 19 Patienten (14,4%). Mit einer alleinigen Chemotherapie wurden 18 Patienten (13,6%) therapiert und mit einer Kombination aus Operation, Radiatio und Chemotherapie 12 Patienten (9,1%). Eine Kombination aus Operation und Bestrahlung bekamen 7 Patienten (5,3%) und eine Operation in Kombination mit einer Chemotherapie 6 Patienten (4,5%). Aus den oben erwähnten Gründen erhielten 21 Patienten (15,9%) gar keine Therapie (siehe Abb. 9).

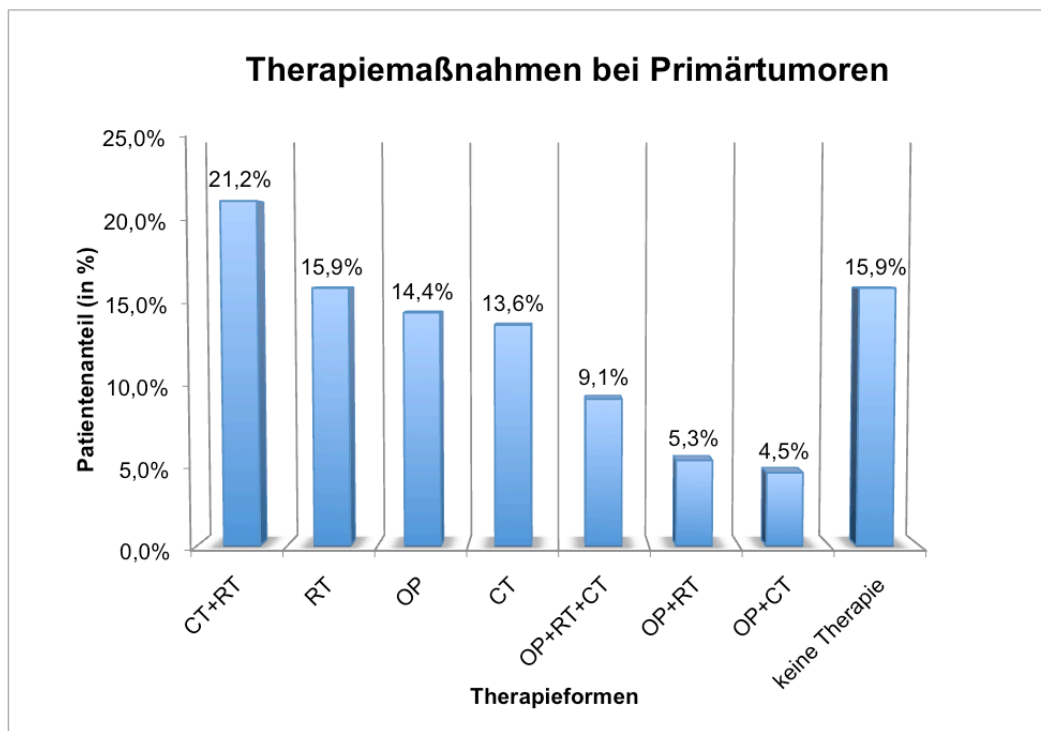


Abb. 9: Art der Primärtherapie ( $n_{\text{ges}} = 132$ ), RT: Radiatio, OP: Operation, CT: Chemotherapie

## 2.8 Patienten mit Folgetherapie

In dieser Studie soll gesondert auf die 44 Tumorerkrankten, die eine Folgetherapie erhielten, eingegangen werden. Neben dem Vergleich der Überlebenszeit möchten wir in dieser Untersuchung auf die Lebensqualität dieser Patienten eingehen. Die Lebensqualität soll retrospektiv anhand der dokumentierten Analgetikaeinnahmen und der Applikationen von PEG-Sonden deutlich gemacht werden.

Die häufigsten durchgeführten Folgetherapien sind mit 24 Patienten (55%) die palliativen Chemotherapien und deren unterschiedlichen Zytostatika. Die anderen 20 Patienten wurden entweder chirurgisch behandelt, bestrahlt und/oder chemotherapeutisch als Mono- oder Kombinationstherapie behandelt (vgl. Kap. 3.4). In Abbildung 10 sind die Anwendungshäufigkeiten der ersten Folgetherapiemaßnahme aufgezeigt.

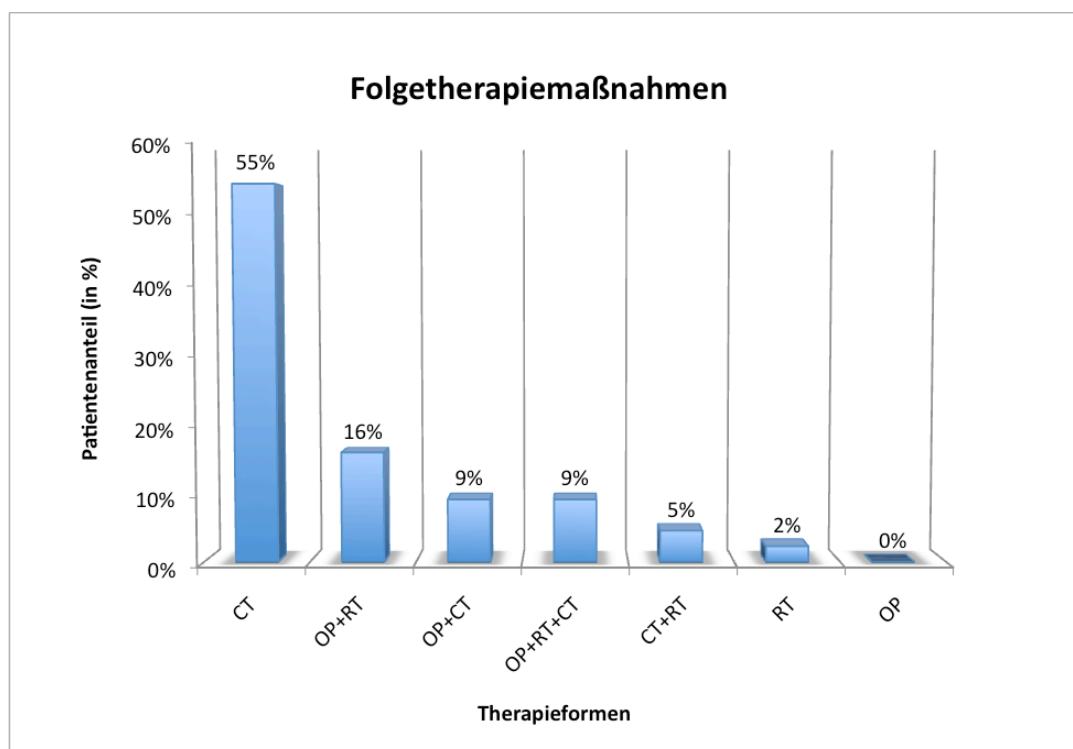


Abb. 10: Häufigkeit der angewendeten Folgetherapiemaßnahmen

Innerhalb der palliativen Chemotherapien, die im Rahmen der Folgetherapie eingesetzt wurden, kamen unterschiedliche Zytostatika zum Einsatz. Die am häufigsten zur Anwendung kommenden Zytostatika sind Carboplatin/Taxotere. Diese Zytostatika wurden bei 23 Patienten eingesetzt. Die Therapie mit Taxotere/Folinsäure/5-FU ist bei 6 Patienten eingesetzt worden. Jeweils 4 Patienten bekamen Gemzar/Navelbine als Zytostatika bei ihrer Chemotherapie. Es wurden viele weitere Zytostatikakombinationen und Präparate eingesetzt, die aber jeweils nur immer bei einem Patienten zum Einsatz kamen und somit für die Auswertung nicht aussagekräftig genug sind.

Es muss bei dieser Auswertung darauf hingewiesen werden, dass hier deutlich mehr Kombinationen an Zytostatika, als überhaupt angegebene palliative Chemotherapien, aufgeführt sein können, da einige Patienten während ihrer Chemotherapie das Zytostatikum wechseln mussten. Somit hat z.B. ein Patient zwar nur eine palliative Chemotherapie, aber zwei oder drei unterschiedliche Zytostatika erhalten.

### 2.8.1 Kosten der jeweiligen palliativen Chemotherapie und des stationären Aufenthaltes

Es wird bei der Berechnung der palliativen Chemotherapien von einem Standardpatienten von 1,70 m Größe und 75 kg Gewicht ausgegangen.

Die durchschnittlichen Kosten belaufen sich für die jeweiligen Chemotherapien auf:

→ Navelbine/Navirel : 280 € pro Gabe  
 → Gemzar: 810 € pro Gabe  
 → 1090 € x 6 (=1 Zyklus) = 6.540 €

→ Taxotere: 984 € pro Gabe  
 → Carboplatin: 266 € pro Gabe  
 → 1250 € x 6 (=1 Zyklus) = 7.500 €

→ Erbitux® (Cetuximab): 523 € pro Gabe

→ Folinsäure: 375 € pro Gabe  
 → Taxotere : 984 € pro Gabe  
 → 5-FU 40 € pro Gabe  
 → 1399 € x 6 (=1 Zyklus) = 8.394 €

Cisplatin/ Navelbine: 250 € + 280 € = 530 € x 6 (=1 Zyklus) = 3.180 €

Carboplatin/ Navelbine : 266 € + 280 € = 546 € x 6 (=1 Zyklus) = 3.276 €

→ stationärer Aufenthalt pro Tag: im Durchschnitt 350 - 400 € (hier: 375 €)

Andere Kombinationen wurden nach oben gezeigtem Schema berechnet.

## 2.9 Datenerhebung

Die in dieser retrospektiven Analyse registrierten 132 Patienten wurden aus verschiedenen Dokumentationsmitteln der HNO-Abteilung des Klinikums Kassel zusammengetragen.

Aus einem digitalen Dokumentationssystem der Klinik wurden die Daten, die lückenhaft dokumentiert waren, zunächst in ein eigenes Datenerfassungssystem übertragen. Die noch fehlenden Informationen wurden aus weiteren Dokumentationsmitteln hinzugezogen. Hierzu zählen Tumorakten, in denen die Therapieverlaufsdaten erfasst sind sowie OP-Berichte, histologische Befunde und stationäre- und ambulante Akten. In der Zeit vom 18. Februar 2008 - 20. März 2008 wurden die Daten erfasst und in das Datenerfassungssystem ergänzt.

Auf Grund des retrospektiven Studiencharakters konnten nicht von allen Patienten die vollständigen Daten zusammengetragen werden, da manche Informationen nie dokumentiert wurden oder nicht auffindbar waren. An diesen Stellen wird aber darauf hingewiesen.

Zur Ermittlung der Überlebenszeiten im Ergebnisteil wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen der Tod dokumentiert wurde. Die aus verschiedenen Gründen oftmals nicht weitergeführte klinische Akte konnte nicht mit einfließen. Die Überlebenszeit wird von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zum Tod ermittelt.

Während dieser Arbeit wurde mit folgenden Programmen gearbeitet:

- Microsoft Office for Mac 2008: Excel, Word
- Microsoft Office 2003: Access
- Kalenderberechnung im Internet : [www.salesianer.de](http://www.salesianer.de)

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Primärtherapiemaßnahmen bei unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren

##### 3.1.1 Primärtherapie bei Oropharynxkarzinomen

Von den 36 Patienten, die an einem Oropharynxkarzinom erkrankten, wurden jeweils 8 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Bestrahlung und Chemotherapie bzw. keiner Therapie behandelt. 7 Patienten bekamen eine Chemotherapie und weitere 5 Patienten wurden chirurgisch behandelt. Jeweils 2 Patienten erhielten entweder eine alleinige Bestrahlung, eine Operation in Kombination mit einer Bestrahlung, eine Operation in Kombination mit einer Chemotherapie oder die Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zusammen (vgl. Abb. 11).

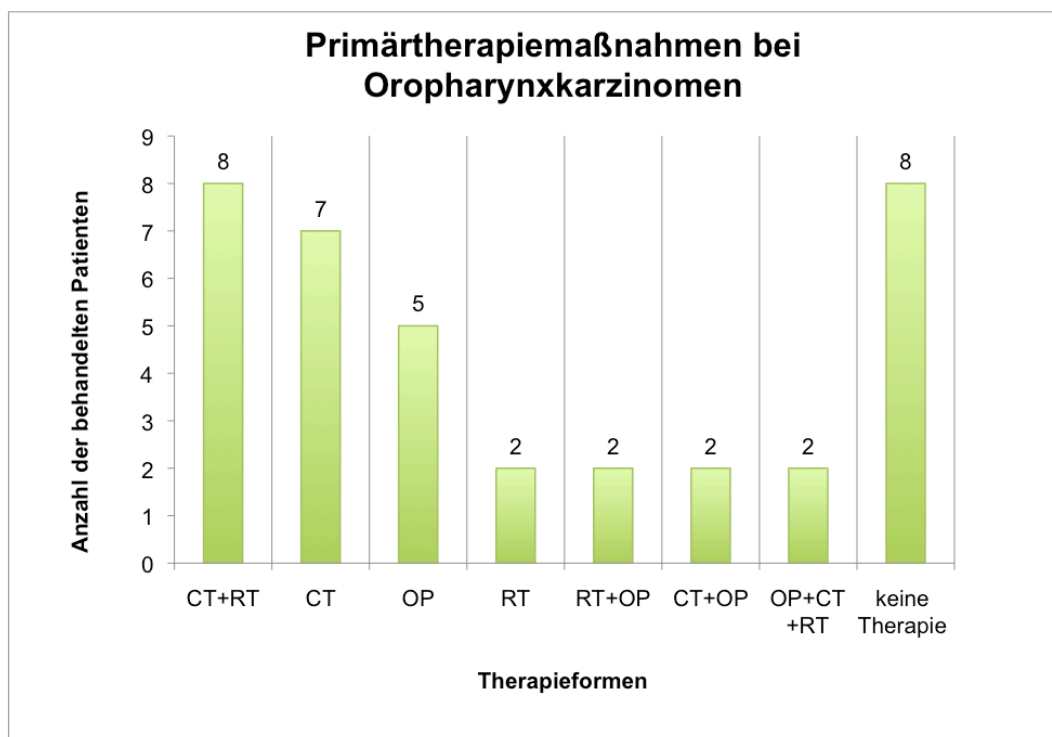


Abb. 11: Primärtherapiemaßnahmen bei Oropharynxkarzinomen ( $n_{\text{ges.}} = 36$ )

### 3.1.2 Primärtherapie bei Mundhöhlenkarzinomen

Die 29 Patienten, die an einem Mundhöhlenkarzinom erkrankten, wurden bei der Primärtherapie am häufigsten mit einer Radiatio (9 Patienten) therapiert. 8 Patienten bekamen eine Kombination aus Bestrahlungs- und Chemotherapie und 5 Patienten erhielten gar keine Therapie. Eine Chemotherapie und eine Kombination aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung unterzogen sich jeweils 3 Patienten. Nur 1 Patient wurde operiert (vgl. Abb. 12).

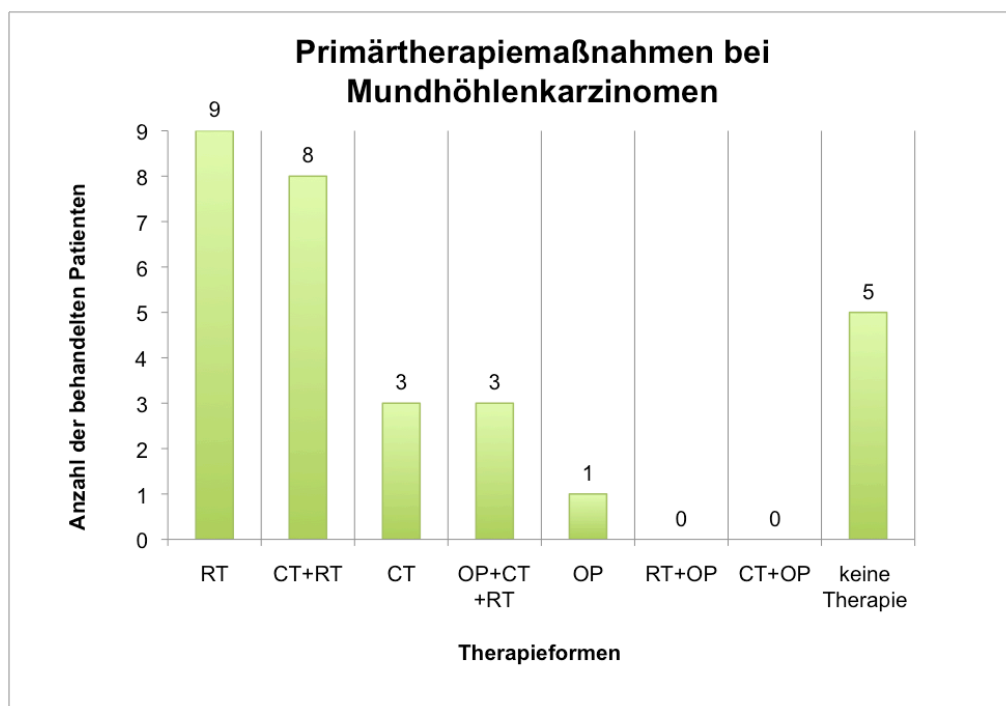


Abb. 12: Primärtherapiemaßnahmen bei Mundhöhlenkarzinomen ( $n_{\text{ges}} = 29$ )

### 3.1.3 Primärtherapie bei Hypopharynxkarzinomen

Wie die Abbildung 13 zeigt wurden die 16 Patienten, die an einem Hypopharynxkarzinom erkrankten, am häufigsten mit einer Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie behandelt (7 Patienten). 4 Erkrankte erhielten gar keine Therapie und 3 Erkrankte bekamen eine Chemotherapie. Einer Bestrahlung unterzogen sich 2 Patienten und jeweils 1 Patient bekam eine Bestrahlung in Kombination mit einer Operation oder eine Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Eine Operation alleine sowie eine Chemotherapie kombiniert mit einer Operation wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

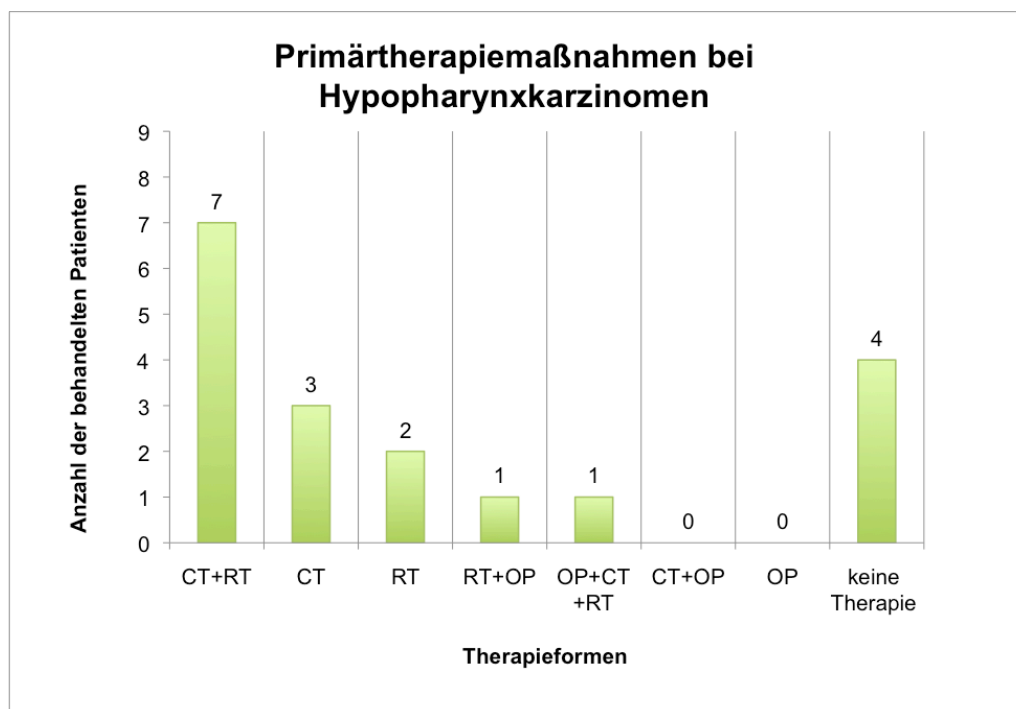


Abb. 13: Primärtherapiemaßnahmen bei Hypopharynxkarzinomen ( $n_{\text{ges}} = 16$ )



### 3.1.4 Primärtherapie bei Larynxkarzinomen

Von den 15 Patienten mit einem Larynxkarzinom wurden jeweils 4 Patienten mit einer alleinigen Bestrahlung und einer alleinigen Chemotherapie behandelt. Eine Operation wurde bei 2 Erkrankten durchgeführt. Jeweils nur 1 Patient bekam eine Bestrahlung oder Chemotherapie in Kombination mit einer Operation, eine Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie und eine Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zusammen. 1 Patient erhielt gar keine Therapie (vgl. Abb. 14).

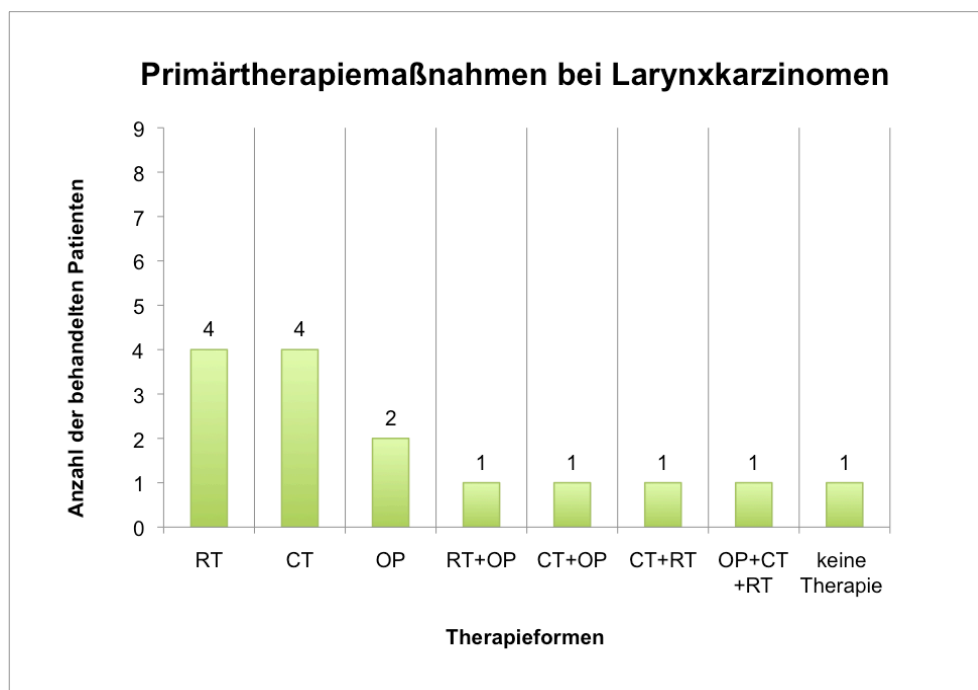


Abb. 14: Primärtherapiemaßnahmen bei Larynxkarzinomen ( $n_{\text{ges}} = 15$ )

### 3.1.5 Primärtherapie bei Nasopharynxkarzinomen

Die Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom stellen mit 4 Patienten die kleinste Gruppe dar. Hier erhielten 2 Patienten eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bestrahlung. Die anderen beiden Patienten erhielten jeweils eine Radiatio oder eine Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie (siehe Abb. 15).

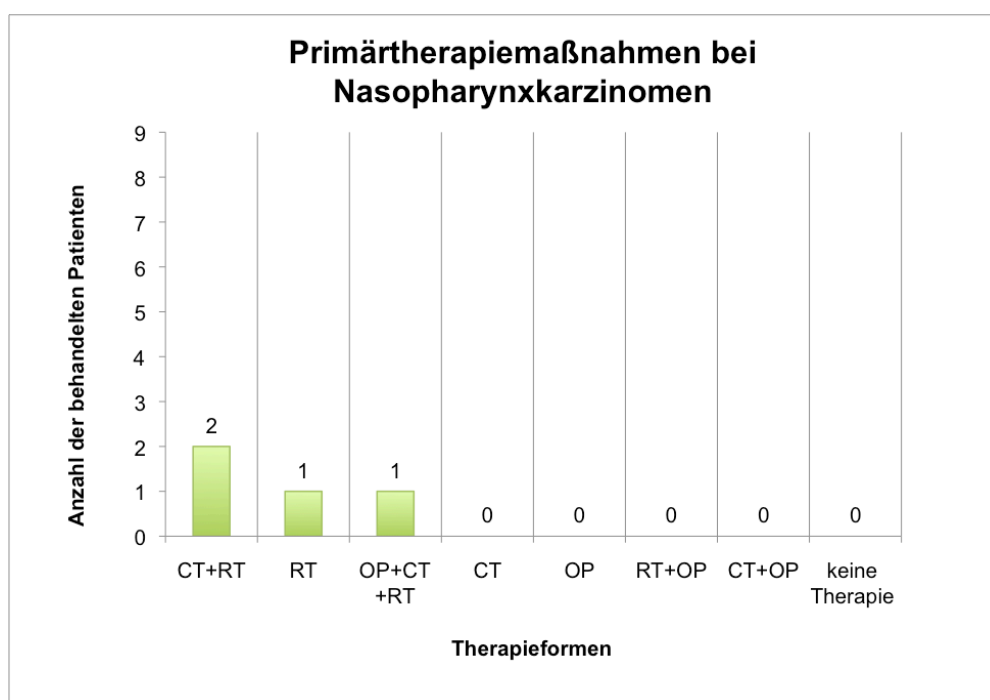


Abb. 15: Primärtherapiemaßnahmen bei Nasopharynxkarzinomen ( $n_{\text{ges}} = 4$ )

### 3.1.6 Primärtherapie bei heterogenen Tumorlokalisationen

In der Gruppe der 30 Patienten mit heterogenen Tumorlokalisationen, die sich laut UICC-Kriterien keiner der bisher aufgeführten Gruppen zuordnen lässt, wurden die Patienten am häufigsten mit einer Operation therapiert (11 Patienten). Gar keine Therapie oder eine Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie wurde bei 4 Patienten veranlasst. Jeweils 3 Patienten erhielten eine Operation in Kombination mit einer Bestrahlung oder Chemotherapie. 2 Patienten bekamen eine Radiatio oder Kombination aus Radiatio und Chemotherapie. 1 Patient wurde mit einer Chemotherapie behandelt. Die Abbildung 16 zeigt eine Therapieübersicht bei Karzinomen mit heterogenen Tumorlokalisationen.

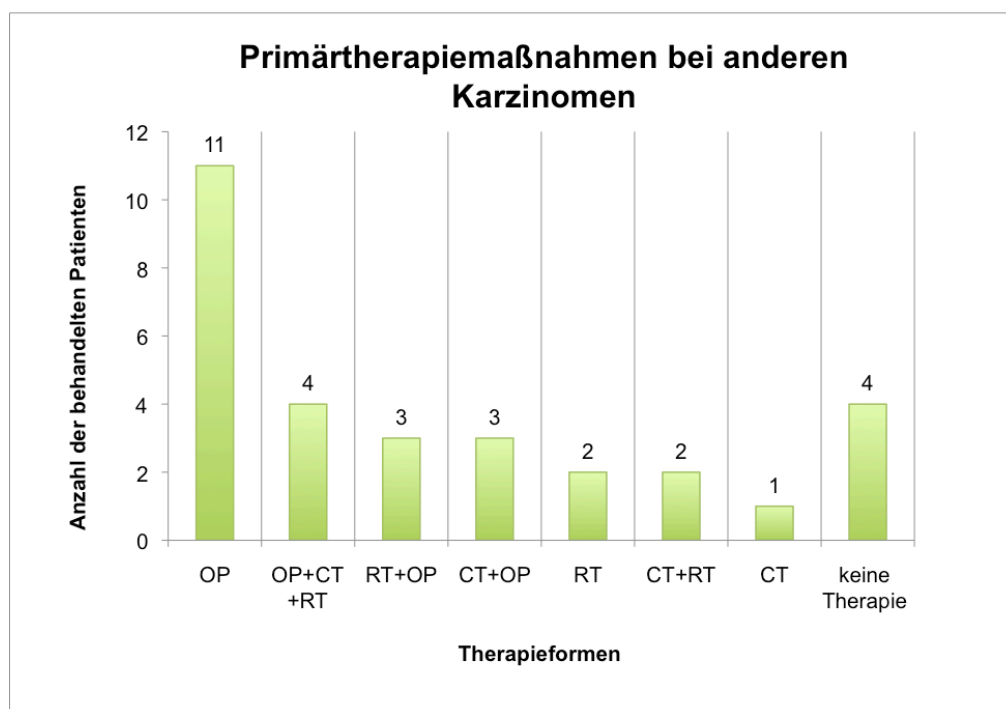


Abb. 16: Primärtherapiemaßnahmen bei heterogenen Tumorlokalisationen ( $n_{\text{ges}} = 30$ )

## 3.2 Auswertung der Überlebenszeiten

Im Durchschnitt überlebten die 132 Patienten in dieser Studie 317 Tage nach Erstdiagnose eines Tumors. Die Männer lebten im Durchschnitt 295 Tage, die Frauen 401 Tage und damit im Durchschnitt um den Faktor 1,4 länger.

Die 44 Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, lebten im Durchschnitt 482 Tage und somit fast doppelt so lange wie die 67 Patienten die keine Folgetherapie erhielten. Die Patienten mit alleiniger Primärtherapie lebten nämlich im Durchschnitt nur 270 Tage. Die Patienten, die gar keine Therapie erhielten lebten im Durchschnitt 165 Tage. Von den 132 Patienten lebten während der Datenerhebung noch 5 Patienten. Alle 5 Erkrankten erhielten zu diesem Zeitpunkt eine Folgetherapie.

Der nach Erstdiagnose am frühesten verstorbene Patient lebte noch 3 Tage und hatte ein Oropharynxkarzinom (T4/N2c/M1). Der Patient, der in dieser Untersuchung am längsten lebte hatte ein Larynxkarzinom (T3/N2c/M0) und lebte noch 1248 Tage.

Bei dieser Auswertung konnten auf Grund der unter 2.9 genannten Umstände von den 132 Patienten 84 Patienten vollständig dokumentiert werden.

### 3.2.1 Überlebenszeiten aller 132 Patienten im Bezug auf die Tumorlokalisation

Werden die Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Tumorlokalisationen betrachtet, fällt auf, dass Patienten mit Oropharynxkarzinomen (n=36) mit 236 Tagen die schlechtesten Überlebenszeiten aufweisen. Mit durchschnittlich 253 Überlebenstagen nach Erstdiagnose haben die Patienten mit Hypopharynxkarzinomen (n=18) eine etwas bessere Prognose. Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=29) überlebten im Durchschnitt 278 Tage und Patienten mit heterogenen Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich 386 Tage. Patienten mit Nasopharynxkarzinomen (n=4) überlebten laut dieser Untersuchung mit 451 Tagen länger, wobei hier die geringe Anzahl der Patienten beachtet werden muss. Die höchste Überlebenszeit mit 511 Tagen wurde bei Patienten mit Larynxkarzinomen (n=15) verzeichnet. Abbildung 17 gibt eine Übersicht der oben genannten Überlebenszeiten.

Fazit dieses Ergebnisses ist jedoch, dass die 44 Patienten mit Folgetherapie die ÜZ im Gesamtpool aller 132 Patienten positiv beeinflusst. Eine differenzierte Betrachtung der ÜZ, wie in Abb. 19, ist deutlich aussagekräftiger.

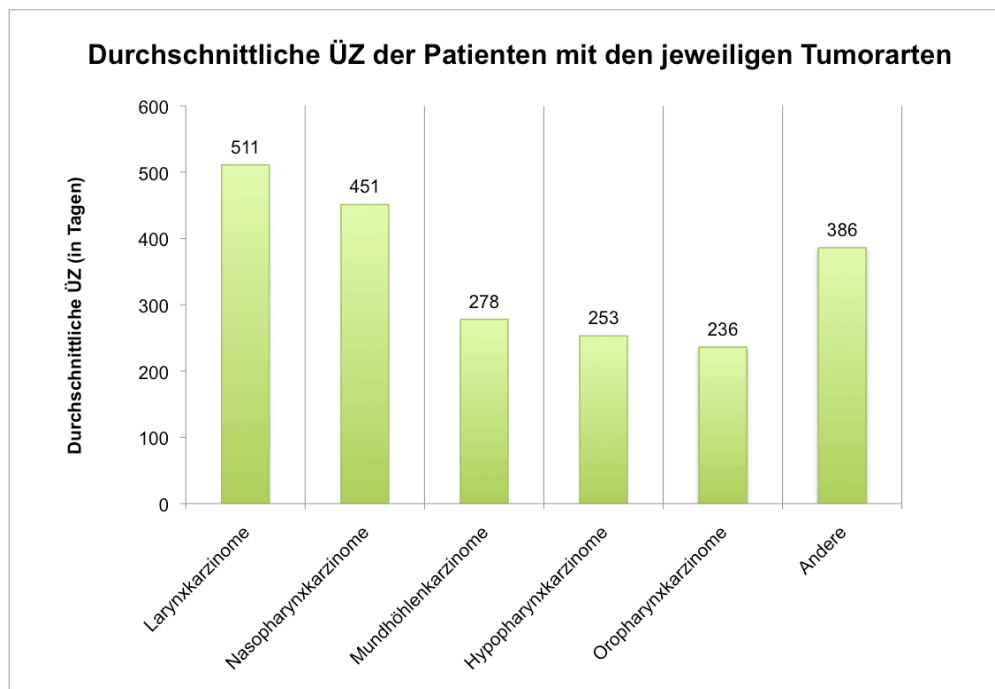


Abb. 17: Mittlere Überlebenszeiten der Patienten in Bezug auf die sechs unterschiedlichen Tumorlokalisationen ( $n_{\text{ges}} = 132$ )

### 3.2.2 Überlebenszeiten der Patienten mit alleiniger Primärtherapie

In dieser Studie wird die höchste durchschnittliche ÜZ einer Primärtherapie, mit 359 Tagen, bei der Kombinationstherapie aus OP und RT verzeichnet. Durchschnittliche 333 Tage überlebten die Patienten, die eine Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung bekamen. Bei der Kombination aller drei Therapien (OP, RT und CT) wird eine durchschnittliche Überlebenszeit von 291 Tagen verzeichnet.

Bei den Monotherapien zeigt die Bestrahlung mit 282 Überlebenstagen nach Diagnose die besten Erfolge. Die alleinige CT sowie alleinige operative Therapie liegen mit 196 und 69 Überlebenstagen hinter der alleinigen RT. Die 21 Patienten, die gar keine Therapie erhalten haben, lebten im Durchschnitt nur noch 165 Tage.

Die Kombinationstherapie aus OP und CT kann auf Grund der zu geringen Patientenzahl nicht aufgeführt werden.

Fazit dieser Auswertung ist, dass die 67 Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten haben, im Durchschnitt fast doppelt so lange lebten (328 Tage) als die Patienten, die eine Monotherapie (182 Tage) bekamen (siehe Abb. 18).

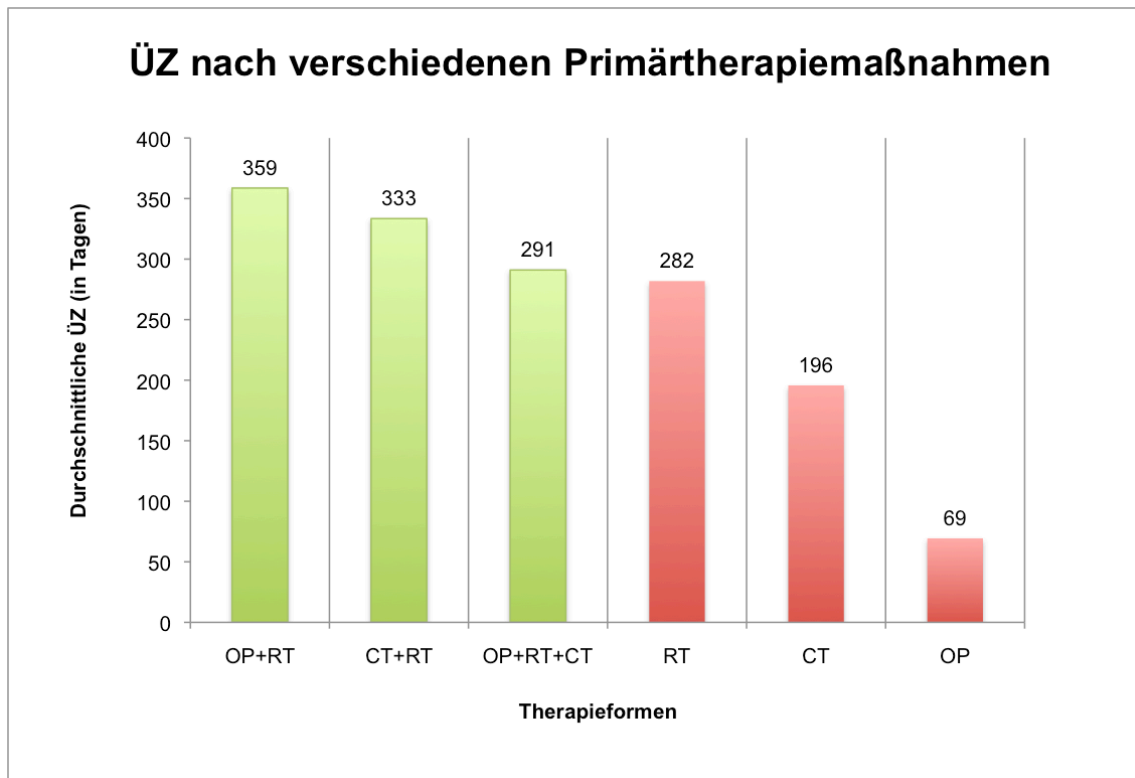


Abb. 18: Durchschnittliche Überlebenszeiten der Patienten nach alleiniger Primärtherapie ( $n_{\text{ges}} = 67$ ). Der Übersicht halber werden Kombinationstherapien grün und Einzeltherapien rot dargestellt.

### 3.2.3 Überlebenszeiten bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Patienten mit Folgetherapie, die hier im Vordergrund steht, beträgt von der Erstdiagnose bis zum Tod im Durchschnitt 482 Tage, während die 67 Patienten ohne Folgetherapie im Durchschnitt mit 270 Tagen um die Hälfte kürzer lebten.

Es ist also festzuhalten, dass Patienten mit einer Folgetherapie im Durchschnitt eine deutlich höhere ÜZ haben als die Patienten mit einer alleinigen Primärtherapie. Patienten, die weder eine Primärtherapie noch eine Folgetherapie erhielten, lebten im Durchschnitt nur 165 Tage. Folglich verlängert jede weiterführende Therapie das Leben eines Patienten deutlich.

Die Abbildung 19 zeigt in einem direkten Vergleich die 44 Patienten mit Folgetherapie und die 67 Patienten ohne Folgetherapie in ihrer spezifischen Tumorgruppenunterteilung.

Die längsten ÜZ mit Folgetherapie werden in der Gruppe der Larynxkarzinome (695 Tage) und der Tumoren mit heterogenen Lokalisationen (585 Tage) beschrieben. Hier lebten die Patienten mit Folgetherapie fast doppelt so lange, wie die Patienten, die nur eine Primärtherapie erhalten haben. Auch die Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom (505 Tage) oder einem Oropharynxkarzinom (424 Tage) lebten mit Folgetherapieansätzen doppelt so lange als mit alleiniger Primärtherapie. Die Patienten, die ein Mundhöhlenkarzinom haben, weisen als einzige Gruppe ohne Folgetherapie (305 Tage) eine bessere ÜZ auf als mit Folgetherapie (283 Tage), wobei der Unterschied im Vergleich zu den anderen Gruppen relativ gering ist.

Fazit ist also, dass alle Patienten bis auf die mit einem Mundhöhlenkarzinom, die eine Folgetherapie erhielten, deutlich länger lebten, als die Patienten ohne Folgetherapie. Die Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom wurden auf Grund der zu geringen Anzahl nicht erfasst (vgl. Abb. 19).

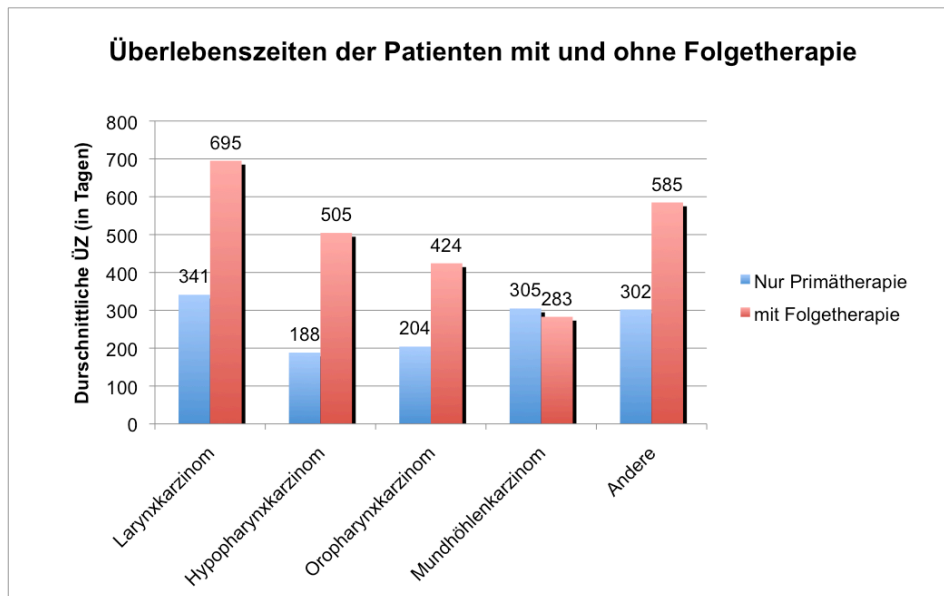


Abb.19: Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Folgetherapie im Vergleich.



### 3.3 Lebensqualität

Es kann in dieser Untersuchung auf keinen spezifischen „Score“, der etwas über die Lebensqualität dieser Patienten sagt, zurückgegriffen werden, da bei den Patienten keine entsprechenden Daten erhoben worden sind. Anhand der dokumentierten Begleitumstände, wie einer PEG-Sonde und einer dauerhaften Schmerztherapie, kann von entsprechend negativen Auswirkungen auf die Lebensumstände rückgeschlossen werden. Dies lässt eine gewisse Aussage über die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu, auch wenn keine entsprechenden Bewertungsscores erfasst wurden.

#### 3.3.1 Lebensqualität der Patienten mit alleiniger Primärtherapie

In diesem Kapitel möchten wir nun explizit auf die 67 Patienten, die ausschließlich eine Primärtherapie erhalten haben, eingehen, um sie im Kapitel 3.3.2 mit dem Patientenkollektiv mit Folgetherapie vergleichen zu können.

Aus statistischen Gründen unterscheiden wir hier nur zwischen Patienten, die eine lebensverbessernde Maßnahme erhielten, und Patienten, die keine bekamen. Zwischen alleiniger PEG-Applikation, alleiniger Analgetika-Einnahme oder einer Kombination aus beiden wird hier auf Grund der zu geringen Patientenanzahl nicht unterschieden.

Die schlechteste Lebensqualität wird bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus OP, CT und RT erhielten, festgestellt. Hier mussten 80% der Patienten eine oder beide der genannten Maßnahmen bekommen. Ähnliche Ergebnisse sind bei der Strahlentherapie und bei der Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung zu verzeichnen, bei der 79% bzw. 77% der Patienten zusätzlich versorgt werden mussten. Eine deutlich bessere Lebensqualität lässt sich bei den Patienten erkennen, die eine Operation in Kombination mit einer Radiatio oder eine alleinige Operation erhalten haben. Hier mussten nur 33% bzw. 20% der Patienten mit PEG-Sonde oder Analgetika behandelt werden. Die Lebensqualität nach einer Kombinationstherapie aus Operation und Chemotherapie konnte auf Grund der zu geringen Patientenzahlen nicht ausgewertet werden.

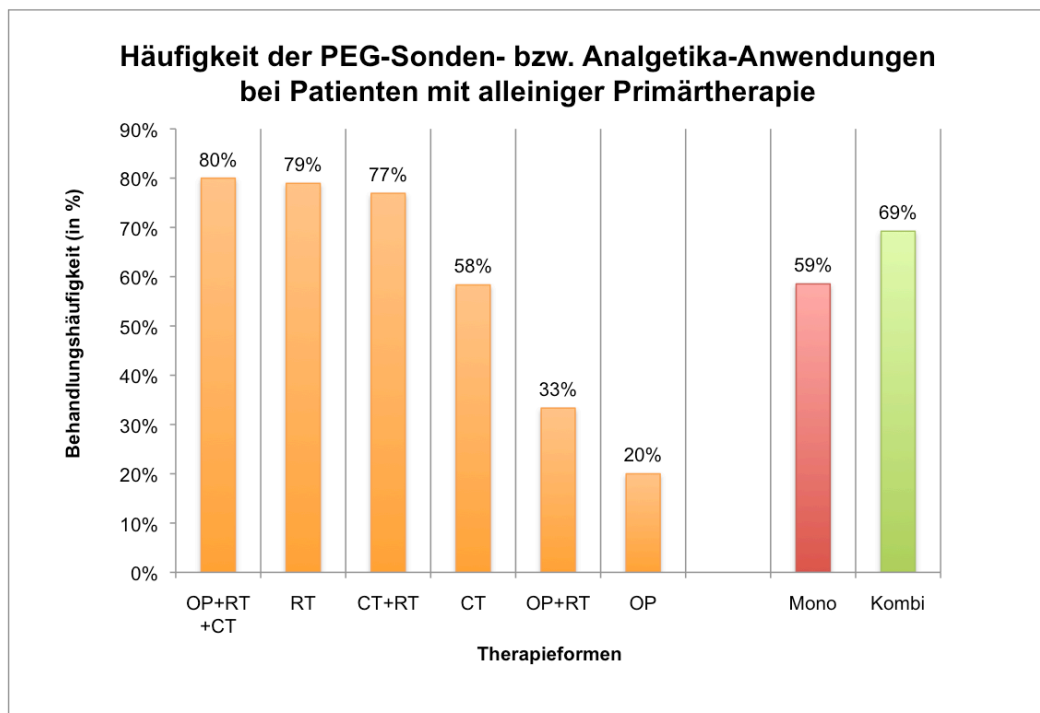


Abb. 20: Anwendungshäufigkeit einer lebensverbessernden Maßnahme bei den jeweiligen Primärtherapien ( $n_{\text{ges.}} = 67$ )

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten mit Kombinationstherapien durchschnittlich eine etwas schlechtere Lebensqualität aufweisen (69% der Patienten erhielten lebensunterstützende Maßnahmen), als die Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt worden sind (59% der Patienten bekamen lebensunterstützende Maßnahmen) (s. Abb. 20).

Vergleicht man diese Ergebnisse jedoch mit der Überlebenszeit, so ist bei den Kombinationstherapien trotz einer etwas schlechteren Lebensqualität, eine deutlich höhere ÜZ (354 Tage) festzustellen, als bei den Monotherapien (182 Tage).

### 3.3.2 Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Folgetherapie

Um eine Aussage über die Lebensqualität dieser 44 Patienten machen zu können, ziehen wir auch hier die Schmerztherapie und Applikation einer PEG-Sonde als Parameter heran.

In diesem Teil der Untersuchung soll speziell auf die 44 Patienten mit und die 67 Patienten ohne Folgetherapie eingegangen werden, um eine deutliche Aussage über die Lebensqualität dieser beiden Gruppen machen zu können und dann im Anschluss diese Ergebnisse mit der ÜZ in Verbindung zu bringen.

Von den 44 Patienten mit Folgetherapie erhielten 3 Patienten (7%) ein Analgetikum und 11 Patienten (25%) eine alleinige PEG. Weitere 15 Patienten (34%) wurden sowohl mit einem Analgetikum als auch mit einer zusätzlichen PEG-Sonde therapiert. Bei 15 Patienten dieser Gruppe (34%) wurde weder eine PEG-Sonde, noch eine Dauerschmerzmedikation eingesetzt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass 66% der Patienten eine der aufgeführten Maßnahmen in Anspruch nehmen mussten. Vergleichbare Werte wurden bei den Patienten, die keine weitere Folgetherapie erhalten haben, festgestellt. Eine Dauerschmerzmedikation erhielten 17 Patienten (25%) und eine PEG bekamen 10 Patienten (15%). Eine PEG mit einem Analgetikum in Kombination erhielten 18 Patienten (27%). Bei 22 Patienten (33%) wurde weder eine PEG, noch ein Analgetikum eingesetzt. In dieser Patientengruppe, die keine Folgetherapie erhalten hat, sind 67% der Patienten auf eine unterstützende Maßnahme angewiesen (Abb. 21).

Fazit dieser Untersuchung ist also, dass die Patienten mit und ohne Folgetherapie ähnliche Lebensqualitäten aufweisen. Beim Vergleich mit den ÜZ (siehe Abb. 19) ist zu erkennen, dass die Patienten mit Folgetherapien, mit Ausnahme der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, bei ähnlicher Lebensqualität, eine fast doppelt so hohe Lebenserwartung haben.

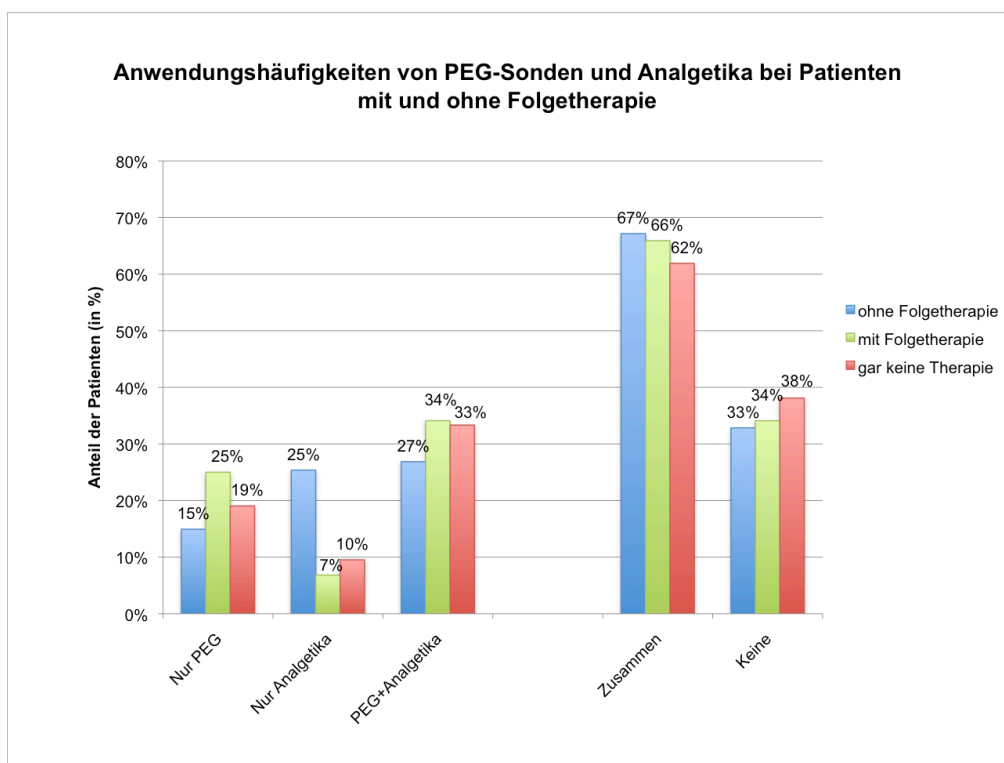


Abb. 21: Häufigkeit von PEG- Sonde, Analgetikum oder beidem in Kombination bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bzw. ohne jegliche Therapie

### 3.3.3 Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bezogen auf die unterschiedlichen Tumorlokalisationen

Auf Grund der teilweise geringen Patientenzahlen wird bei dem Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Folgetherapien, wie in Kapitel 3.3.1, nicht auf die Analgetika- oder PEG-Applikation einzeln eingegangen, sondern verglichen, wie viele Patienten auf eine lebensverbessernde bzw. –erhaltende Maßnahme zurückgreifen mussten und wie viele ohne diese auskamen.

Besonders häufig wurden die oben genannten Maßnahmen bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen (77%) und Mundhöhlenkarzinomen (83%) appliziert, die nur eine Primärtherapie bekamen. Dies lässt auf eine relativ schlechte Lebensqualität dieser Patienten rückschließen. Bei 57% der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und jeweils 54% der Patienten mit einem Larynxkarzinom

oder einem Tumor mit heterogener Lokalisation mussten die lebensunterstützenden bzw. –verbessernden Maßnahmen ergriffen werden.

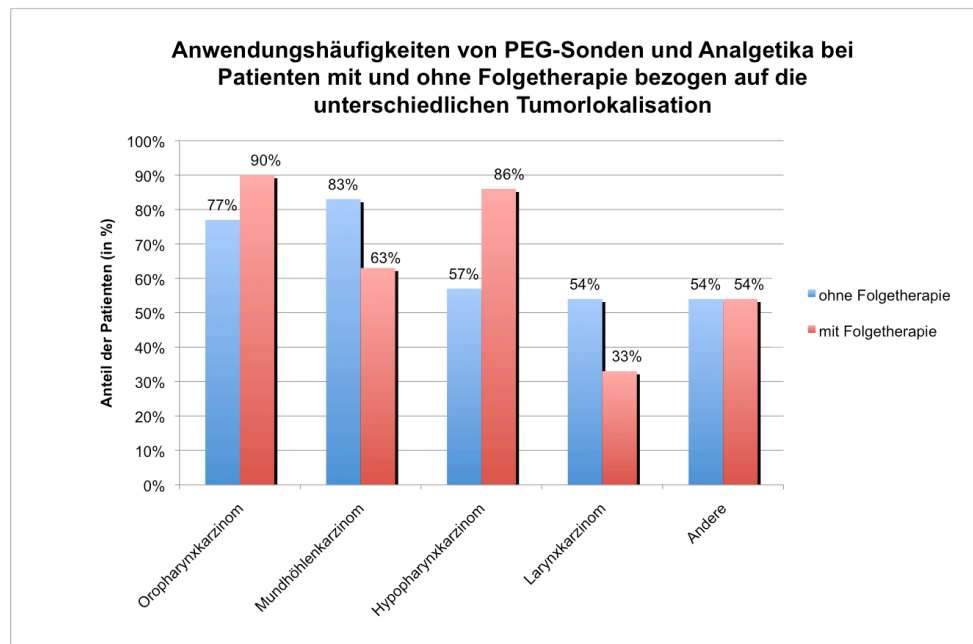


Abb. 22: Häufigkeit von PEG- Sonden und Analgetika bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen

Die Folgetherapie scheint in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation sowohl einen positiven als auch einen negativer Einfluß auf die Lebensqualität zu haben. Während der Anteil der Patienten, die mit einer PEG-Sonde oder Analgetika behandelt wurden, bei Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen anstieg, fiel er bei Patienten mit Mundhöhlen- bzw. Larynxkarzinomen, wenn diese eine Folgetherapie erhielten, im Vergleich ab. Bei der Gruppe mit heterogenen Tumorlokalisationen war der Anteil der Patienten mit und ohne Folgetherapie gleich (vgl. Abb. 22).

Auf Grund der zu geringen Patientenzahlen konnte die Lebensqualität weder bei den Patienten mit Nasopharynxkarzinomen noch bei den 21 Patienten, die gar keine Therapie bekommen haben, ermittelt werden.

### 3.4 Durchschnittliche Kosten der Chemotherapien für Patienten mit Folgetherapie

Die höchsten Kosten mit 24.131 € wurden in der Patientengruppe mit Nasopharynxkarzinomen errechnet. In der Patientengruppe mit unterschiedlichen Tumorlokalisationen ließen sich durchschnittliche Kosten von 17.698 € berechnen und bei Patienten mit einem Larynxkarzinom kostete die Therapie durchschnittlich 19.125 €. Zu den Tumorgruppen mit den geringeren Kosten, gehören die Patienten mit Oropharynxkarzinomen mit 12.418 €, die Patienten mit Hypopharynxkarzinomen mit 11.982 € und die Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen mit 11.137 € (siehe Abb. 23).

Die kostengünstigste Folgetherapie (4.259 €) bekam ein Patient mit einem Hypopharynxkarzinom und die teuerste Folgetherapie mit 33.621 € ein Patient aus der Gruppe der heterogenen Tumorlokalisation.

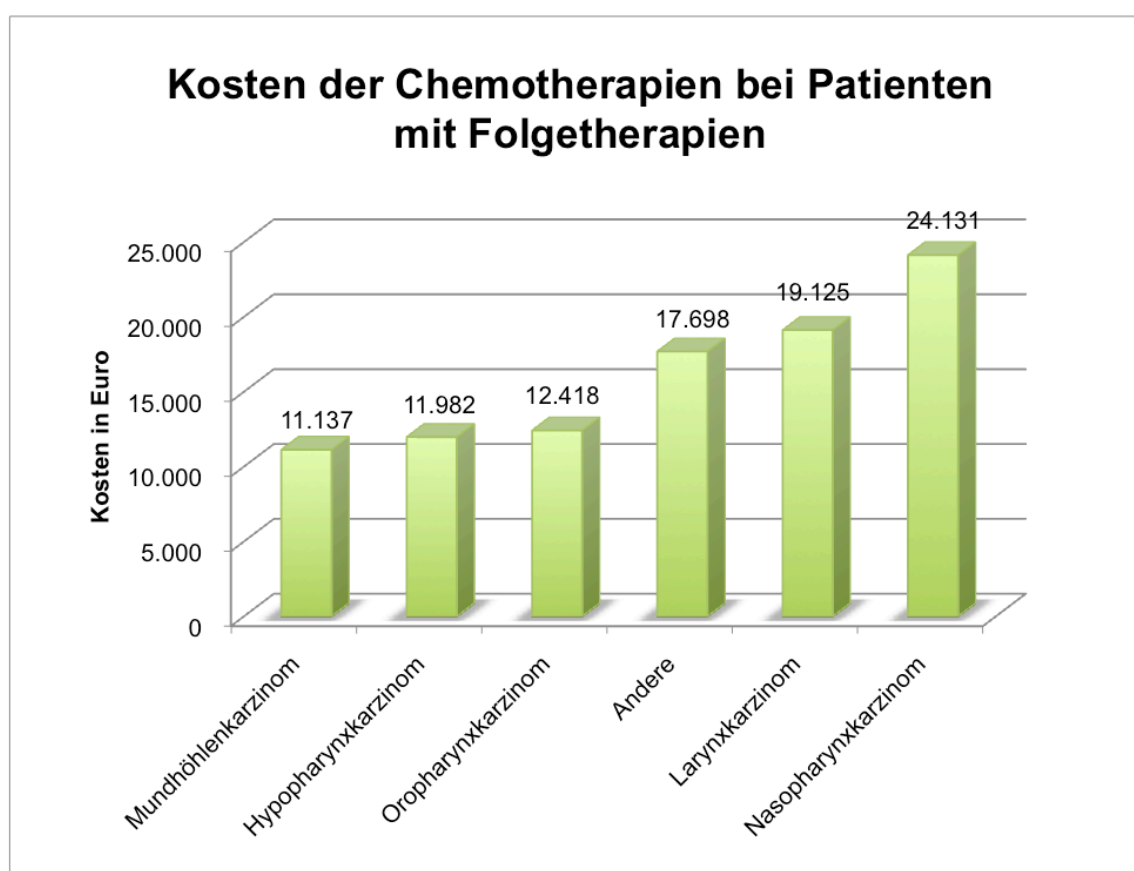


Abb. 23: Durchschnittliche Kosten der Chemotherapien bei Patienten mit Folgetherapie ( $n_{\text{ges}} = 44$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion des Patientengutes

Bei den hier erhobenen Daten handelt es sich um retrospektiv analysierte Anwendungsbeobachtungen ohne Vergleichskollektiv. Es erfolgte daher zunächst eine deskriptive Auswertung der Patientenakten mit dem Ziel, die unterschiedlichen Primärtherapien in Abhängigkeit von den Folgetherapieansätzen in Bezug auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit zu untersuchen. Für diese Analyse standen 132 Patienten aus der HNO-Klinik Kassel mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zur Verfügung. Alle hier erfassten Patienten haben nach der Primärtherapie keine Tumorfreiheit durch diese Maßnahme erreicht, so dass bei all diesen Patienten ein Resttumor vorhanden war. Aus diesem Grund ist es wichtig zu untersuchen, ob man überhaupt den Patienten mit einer Folgetherapie etwas Gutes tut und, wenn eine Folgetherapie erfolgt, welches die sinnvollste Maßnahme ist. Dies hängt natürlich ganz entscheidend von der vorangegangenen Therapie ab. In diesem Zusammenhang ist natürlich auch der Kostenaufwand nicht völlig außer acht zulassen.

In der vorliegenden Arbeit ist das männliche Geschlecht mit 83%, im Vergleich zum weiblichen mit 17%, überproportional stark vertreten. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern beträgt 1 zu 4,7. Diese Werte werden auch in der Literatur von DAMMER et al. (1999) bestätigt, die beispielsweise bei Untersuchungen im oropharyngealen Bereich von 80,7% Männern und 19,3% Frauen berichten. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kiefer- und Gesichtsbereich und im oberen Aerodigestivtrakt wurden in der Studie von WANGERIN und SCHOW (1992) 76,2% Männern und 23,4% Frauen gezählt. Weltweit sind laut statistischer Auswertung jedoch nur zwei bis dreimal mehr Männer als Frauen betroffen (PARKIN und MUIR 1992). Es ist festzustellen, dass sich die Karzinominzidenz im Kopf-Hals-Bereich zwischen Männern und Frauen in den letzten Jahren angeglichen hat. Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf das angleichende Konsumverhalten von Nikotin und Alkohol in der weiblichen Bevölkerung (EL HUSSEINY et al. 2000). Und so liegt das Geschlechterverhältnis laut EL HUSSEINY et al. (2000) bei 1,5:1 oder 1,7:1. Eine

Angleichung zwischen Frauen und Männern, wie es in aktuellen Studien berichtet wird, ist in der Patientengruppe dieser Arbeit (4,7:1) nicht zuerkennen. Die Ergebnisse zeigen eine deutlich höhere männliche Tumorzinzidenz.

Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose liegt der durchschnittliche Altersgipfel zwischen 61 und 70 Jahre. Während die männlichen Patienten am häufigsten (33%) zwischen 61 und 70 Jahre alt waren, wurde bei den meisten weiblichen Patienten (33%) erst zwischen 81 und 90 Jahren ein PEC diagnostiziert.

Ähnliche Werte wurden auch beim Auftreten des Primärtumors von WANGERIN und SCHOW (1992) ermittelt (61,9 Jahre). GRIMM stellte 1990 fest, dass die Wahrscheinlichkeit, im höheren Lebensalter an einem Tumor zu erkranken, größer ist. Er führte dies darauf zurück, dass die Menschen ihr ganzes Leben lang ständig exogenen und endogenen Noxen ausgesetzt sind. Die in den letzten Jahren vermehrte Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen bei jüngeren Patienten (EL HUSSEINY et al. 2000) kann gut durch einen immer früher werdenden Konsum von Zigaretten und Alkohol und geringen Verzehr an Obst und Gemüse erklärt werden. Diese Altersverschiebung spiegelt damit auch die Verfrühung des Inzidenzalters wider, wenn angenommen wird, dass die Latenzzeit exogener Noxen gleich bleibt. Das mittlere Erkrankungsalter ist also auf Grund der frühen Exposition mit kanzerogenen Stoffen, verglichen mit anderen Krebslokalisationen, deutlich niedriger und liegt bei Männern bei 61 und bei Frauen bei 63 Jahren (MACKENZIE et al. 2000).

Bei Männern liegen die Krebsneuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich jährlich bei 3,3% und somit an siebter Stelle aller Krebsformen (Frauen 1,4%, 15. Stelle). Die Mundhöhlenkarzinome machen weltweit die sechsthäufigste Krebsart aus und sind in 80-90% der Fälle immer Plattenepithelkarzinome.

Die in dieser Arbeit am häufigsten vorkommenden Primärtumoren sind die Oropharynxkarzinome und Mundhöhlenkarzinome. Die Inzidenz der Oropharynxkarzinome liegt bei 0,5 bis 2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr (CANTO und DEVESA 2002). Die Krebserkrankungen des Nasenrachenraumes zählen in Zentraleuropa und Nordamerika zu den selteneren Krebserkrankungen. Hier liegt die Häufigkeit bei nur 0,5 bis 1 auf 100.000 Einwohner pro Jahr, was 0,2% aller Tumorerkrankungen ausmacht. Die Seltenheit dieser Tumorform ist auch in



dieser Arbeit zu sehen und steht mit einer Inzidenz von nur 4 Patienten an letzter Stelle.

In dieser Studie sind vor allem fortgeschrittene PEC erfasst worden. Bei allen sechs Tumorgruppen handelt es sich überwiegend um Patienten mit Tumorerkrankungen des Stadiums III und IV, wobei 88,6% der Patienten erst im Stadium IV erkannt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit vielen in der Literatur erst spät diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und stellt ein großes Problem für eine erfolgreiche Therapie dar.

## 4.2 Primärtherapie

Alle 111 Patienten, die eine Primärtherapie bekamen, wurden palliativ therapiert, da ein kurativer Behandlungsansatz in diesen Fällen auf Grund von zu weit fortgeschrittenen und zu spät behandelten Tumoren nicht mehr möglich war.

Die beiden am häufigsten auftretenden Tumorlokalisationen sind die Oropharynxkarzinome und Mundhöhlenkarzinome, die meistens mit einer Kombinationstherapie aus Chemo- und Bestrahlungstherapie therapiert worden sind. Diese Therapie verspricht laut FALLAI et al. (2006), dass sich bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Oropharynx das rezidivfreie Überleben, die ÜZ und die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren verdoppelt.

Dieses kann in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht bestätigt werden, da es sich bei den hier ausgewählten Patienten, um Patienten handelt, die nach der Primärtherapie keine Tumorfreiheit aufweisen. Das bedeutet, dass hier sozusagen nur die negative Auslese der primären Chemoradiotherapie betrachtet wird. Dies wiederum kann dann nicht die Ergebnisse bringen, von denen FALLAI et al. (2006) in seiner Arbeit berichtet.

Jedoch ist dieses Fazit nicht aussagekräftig, da die anderen Therapiearten, wie die alleinige Operation, Radiatio und andere Kombinationstherapien, auch in das Ergebnis der Überlebenszeit miteinbezogen werden und somit negativ beeinflussen können. Eine differenziertere Betrachtung der Überlebenszeiten, gesehen auf die

einzelnen Therapien, konnte in dieser Arbeit auf Grund der zu geringen Patientenzahlen nicht erfolgen, da eine statistische Auswertung keinen Sinn macht.

Nach wie vor ist die operative Vorgehensweise bei Kopf-Hals-Tumoren als Standard anzusehen. Dies gilt jedoch nur für die weniger weit fortgeschrittenen Tumorstadien. Eine radikale Operation mit oder ohne Bestrahlung würde bei weit fortgeschrittenen Tumoren zu einer niedrigen lokoregionalen Kontrollrate und zu 5-Jahres-Überlebensraten von nicht mehr als 40% führen (SOO et al. 2005).

Vor diesem Hintergrund waren auch in diesem Patientenkollektiv nur 10 von 67 Patienten primär operativ therapiert worden. Man kann davon ausgehen, dass diese Patientengruppe in Folge der Begleitumstände eine prognostisch sehr ungünstige Gruppe war, da keine Kombinationsverfahren zur Anwendung kamen. Sie erzielte damit auch, wie zu erwarten war, die schlechteste mediane ÜZ. In der Regel werden die Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien, bei denen eine operative Behandlung nicht mehr möglich ist, mit einer Radiochemotherapie behandelt. Diese Behandlungskombination verspricht nach WENDT et al. (1998) ein deutlich höheres Benefit. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden 13 der 67 Patienten mit einer Radiochemotherapie behandelt. Die positive Auswirkung dieser Therapie auf die Überlebenszeit wird auch hier bestätigt (siehe 3.2.2).

Die Kombinationstherapien aus Operation und Bestrahlung oder Operation und Chemotherapie kamen bei diesem Patientenkollektiv nicht so häufig zum Einsatz obwohl sie in der Literatur die besten Überlebenszeiten bei dieser Grunderkrankung zeigen. Sicherlich spielt hier die lokoregionäre Tumorausdehnung und die reduzierte Allgemeinsituation des Patienten eine Rolle. Gerade der AZ des Patienten spielt bei der Auswahl des Therapieverfahrens eine herausragende Rolle. Die Kombinationsverfahren sind mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen belastet, so dass es erklärlich ist, dass bei diesem Patientenkollektiv die alleinige RT am häufigsten zur Anwendung kam.

Die CT als alleinige Therapiemaßnahme ist als solche eine absolute Ausnahme bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. In der Regel kommt sie nur bei Anwendung eines multimodalen Therapieverfahrens oder als reine Palliativmaßnahme zur

Anwendung. Im Rahmen der Induktionstherapien ergeben sich nach neusten Studienergebnissen gute Ansätze für diese Therapieformen. So wurde von HITT et al. (2005) bei der Induktion einer taxanhaltigen Kombination aus Paclitaxel, Cisplatin und Fluorouracil (PCF) in einer Phase-II-Studie, eine hohe Responstrate gefunden. Inwieweit sich diese gute Responstrate auch auf den Überlebensvorteil auswirkt, muss noch nachhaltig belegt werden.

Die 67 Tumorpatienten, die mit einer alleinigen PT behandelt wurden, wurden geringfügig häufiger mit einer Monotherapie, als mit einer Kombinationstherapie behandelt, obwohl bekannt ist, dass die Kombinationstherapien eine deutlich höhere ÜZ ermöglichen. Dies liegt in erster Linie an der eingeschränkten gesundheitlichen Allgemeinsituation der betroffenen Patienten.

Die Lebensqualität des betroffenen Patienten sollte bei jeder ausgewählten Therapie, auch bei reduzierter Prognose bestmöglich erhalten oder verbessert werden. Die Notwendigkeit einer interdisziplinären engen Kommunikation zwischen HNO-Ärzten, Onkologen, Radiologen sowie dem phoniatischen, pathohistologischen und molekularbiologischen Wissen ist bei der Wahl jeder einzelnen, individuellen Therapie, unumgänglich und erschwert den nicht standardisierten Ablauf jedes Mal von Neuem.

### **4.3 Überlebenszeiten**

Die Überlebenszeit ist abhängig von der TNM-Klassifikation und so wird deutlich, dass die ÜZ nach einer Radiatio bei T1- und T2- Primärtumoren bessere Ergebnisse (70-85%) erzielen als bei T3- und T4- Primärtumoren, bei denen die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 18% liegt (GARDEN et al. 1995).

Dieser Umstand erklärt auch die geringen ÜZ der Patienten mit Oro-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen von jeweils 236, 253 und 278 Tagen (vgl. Abb. 17).

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Hypopharynxkarzinomen, bei einer alleinigen operativen Therapie, liegt laut KRAUS et al. (1997) bei nur 30% und bei einer Kombinationstherapie, aus OP und postoperativer RT, bei 41%. Auch dieses Ergebnis ist vergleichbar mit denen dieser Dissertation, wo die alleinige OP als Primärtherapie mit 69 Tagen deutlich hinter der ÜZ der Kombinationstherapie (OP+RT) mit 359 Tagen zurückbleibt (vgl. Abb. 18). Dieses Ergebnis bezieht sich jedoch nicht auf eine spezifische Tumorlokalisierung, wie es bei KRAUS et al. (1997) der Fall ist, sondern vergleicht die ÜZ der PT. Diese kurzen ÜZ müssen vor dem Hintergrund analysiert werden, dass es sich hier um ein Patientenkollektiv handelt, welches bei der Primärtherapie keine Tumorfreiheit erreicht hat. Nur hierdurch sind die kurzen ÜZ zu erklären.

Die Mundhöhlenkarzinompatienten mit fortgeschrittenen, beidseitig metastasierten T4- Stadien haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20%, die T1- und T2- Stadien immerhin noch 70-90%. Sobald aber auch hier die Lymphknoten befallen sind sinkt die Überlebensrate um 50% (FRANCESCHI et al. 1993). Besteht die Möglichkeit einer Operation mit postoperativer Bestrahlung bei T3- und T4- Stadien (N0/N1), so erhöht sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 50-60% (VIKRAM et al. 1984). Dieses Therapieverfahren (OP+RT) wurde bei den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen gar nicht durchgeführt (siehe Abb. 12), obwohl auch in dieser Dissertation mit dieser Art von Primärtherapie insgesamt durchschnittliche ÜZ von 359 Tagen erreicht worden sind (siehe Abb. 18). Diese Situation erklärt sich aus der Tatsache, dass Mundhöhlenkarzinome in der Regel bei richtiger Indikationsstellung im chirurgischen Therapieverfahren mit hoher Sicherheit vollständig entfernt werden können, so dass bei bestehender Tumorfreiheit diese Kombinationstherapiepatienten in diese Studie nicht aufgenommen wurden, da sie ja Tumorfreiheit nach dem Therapieverfahren besaßen. Das erklärt auch die Tatsache, dass Mundhöhlenkarzinome in dieser Patientengruppe häufig mit einer alleinigen RT oder einer Kombination aus RT und CT behandelt wurden. Die ÜZ dieser Patientengruppe (278 Tage nach ED) liegt niedriger als der Durchschnitt, was wiederum ein Beleg dafür ist, dass die vorwiegend prognostisch ungünstigen Patienten hier erfasst wurden.

Die längste Überlebensrate in dieser Studie konnte bei Patienten mit Larynxkarzinom mit 511 Tagen und Nasopharynxkarzinom mit 451 Tagen ausgewertet werden. Dieser Trend wird auch in anderen Studien bestätigt. Obwohl

40% der Larynxkarzinome erst im T3- und T4-Stadium diagnostiziert werden, kann bei alleiniger Bestrahlung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 54-100% erreicht werden (MENDENHALL et al. 1992). Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Nasopharynxkarzinomen liegt bei 78%.

Insgesamt ermöglichen die Kombinationstherapien, im Vergleich zu den Monotherapien deutlich bessere ÜZ. In dieser Studie überlebten die Patienten mit einer Kombinationstherapie im Durchschnitt 328 Tage und mit einer Monotherapie 182 Tage.

Es kann festgehalten werden, dass in der HNO-Tumorthherapie im letzten Jahrzehnt Fortschritte im Funktionserhalt und der Lebensqualität erzielt wurden. Mit Blick auf die Gesamtprognose sind jedoch keine wesentlichen Verbesserungen erreicht worden. Ziel der meisten momentan laufenden Studien ist es, diese Parameter weiter zu optimieren.

#### **4.4 Lebensqualität**

Es wird zunehmend als wichtiges Ziel der onkologischen Behandlung anerkannt, dass dem Patienten nicht nur ein möglichst langes und tumorfreies Überleben gewährt, sondern dass auch die Lebensqualität durch die Behandlung möglichst wenig eingeschränkt wird. Da in der Literatur meist hauptsächlich die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund steht, soll in dieser Arbeit auch auf die Lebensqualität während der Behandlung eingegangen werden.

Die Lebensqualität wurde in dieser Studie anhand von Analgetika und perkutanen endoskopischen Gastrostomien abgeleitet. Diese lebenserhaltenden oder -verbessernden Maßnahmen wurden bei insgesamt 83 Patienten benötigt, weil die Ernährung auf oralem Weg auf Grund ihres Tumorleidens nicht mehr möglich war oder die Schmerzzustände zu stark waren. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist unbedingt zu berücksichtigen, dass durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit zur Einschätzung der Lebensqualität nur die beiden oben genannten Faktoren einbezogen werden können, nämlich die Applikation einer PEG und die Einnahme

von Analgetika. Es wurden keinerlei Patientenbefragungen bzw. „Scores“ für die Lebensqualität während der Behandlung erfasst. Trotzdem sollte dieses Verfahren einen Trend widerspiegeln, in welchem Zustand sich die Patienten der verschiedenen Tumorgruppen im Vergleich befanden.

Die Auswertung der Lebensqualität ergibt, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten haben, tendenziell eine schlechtere Lebensqualität haben. Dafür ist, wie in 4.3 besprochen, die Überlebenszeit wesentlich höher.

Durch die Nebenwirkungen von Chemotherapeutika und Radiatio lässt sich die schlechtere Lebensqualität bei Patienten mit einer solchen Therapie ableiten. Je geringer die Eingriffe einer Therapie, desto schwächer sind die negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Meist lassen sich jedoch invasive Therapien bzw. radikale chirurgische Eingriffe auf Grund des weit fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht vermeiden (88,6% der Patienten hatten bereits das Stadium IV).

Abhängig von der Lokalisation des Tumors ist natürlich die Notwendigkeit einer PEG-Sonde bei manchen Tumorarten wahrscheinlicher, wodurch die Lebensqualität der Patienten stark leidet. Außerdem ist die Aggressivität des Tumors entscheidend, da bei hoher Aggressivität intensivere Therapieverfahren angewendet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil der Patienten mit PEG-Sonde und/oder Analgetika-Einnahme bei Oropharynxkarzinomen (77%), Mundhöhlenkarzinomen (83%) und Hypopharynxkarzinomen (57%) am größten ist, was die relativ schlechte Prognose und die aggressive Art dieser Tumoren verdeutlicht.

Die Patienten mit Larynxkarzinomen gehören, in Relation zu den anderen Tumorpatienten, zu den Erkrankten mit einer besseren Lebensqualität. Mit durchschnittlich 511 Tagen überlebten diese Patienten auch am Längsten. 54% der Patienten mussten eine PEG-Sonde und/oder Analgetika bekommen. Eine gleich gute Lebensqualität ist bei den Patienten mit heterogenen Tumorlokalisationen zu erkennen. Vergleicht man diese erfreulichen Ergebnisse mit der Überlebenszeit, so ist auch hier eine positive Korrelation zu verzeichnen. Dies bedeutet, dass die Patienten mit Larynxkarzinomen oder heterogenen Tumorlokalisationen die beste Lebensqualität und längste Überlebenszeit in dieser Studie aufweisen. Die

schlechteste Lebensqualität wird bei den Patienten mit Oropharynxkarzinomen verzeichnet. Vergleicht man hier die ÜZ mit der Lebensqualität, so kann bei diesen Tumoren nicht nur die schlechteste Lebensqualität, sondern auch die niedrigste ÜZ erkennen (vgl. Abb. 19).

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass längere Überlebenszeiten in Verbindung mit einer relativ guten Lebensqualität und nicht so aggressiven Tumorart stehen und die aggressiveren Tumoren, wie Mundhöhlenkarzinome, Oropharynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome mit einer schlechteren Lebensqualität und damit auch schlechteren Prognose vergesellschaftet sind.

Die Beurteilung der Lebensqualität sollte jedoch auch immer durch den Patienten erfolgen und nicht nur durch den behandelnden Arzt, da deren Einschätzungen oft nicht übereinstimmen. Aufwendige Operationsmethoden werden beispielsweise aus ärztlicher Sicht hervorragende Resultate erbringen, jedoch vom Patienten nicht immer im gleichen Maß geschätzt (FANG et al. 2001). Die RT scheint sich allgemein ungünstig auf die Lebensqualität auszuwirken (KEITEL et al. 1990).

Auch die Tumorgröße macht sich bei der Lebensqualität bemerkbar. Die Tumorgröße (T1 vs. T2-T4) korreliert mit der körperlichen Kraft und der Appetitlosigkeit. Die retrospektiven Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen dies.

#### **4.5 Patienten mit Folgetherapie, deren ÜZ und Lebensqualität sowie Folgetherapiekosten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Primärtherapie**

Es soll im Rahmen dieser Untersuchung retrospektiv ermittelt werden, welche Therapieansätze bei dieser Situation zum Einsatz kamen und welche Auswirkungen diese Therapie auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit der betroffenen Patienten hatte. Ziel dieses Vergleichs ist es herauszufinden, ob die 44 Patienten durch eine weiterführende Therapie länger lebten und gleichzeitig eine ausreichende Lebensqualität dieser Patienten gesichert war. Insgesamt ist es für den Kliniker von großem Wert einmal grob zu analysieren was mit Patienten geschieht, die nach einer Primärtherapie keine Tumorfreiheit erlangen. Haben diese Patienten überhaupt eine Überlebenschance? Gibt es Patienten in unserer Gruppe, von denen wir wissen, ob sie am Ende der Untersuchung noch gelebt haben?

Die Überlebenszeiten bei den Patienten mit Folgetherapieansätzen liegen mit durchschnittlich 482 Tagen fast doppelt so hoch wie in der Patientengruppe mit alleiniger Primärtherapie, die durchschnittlich nur 270 Tage lebten.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die ÜZ in Bezug zu den unterschiedlichen Tumorlokalisationen mit Folgetherapieansätzen, mit Ausnahme der Mundhöhlenkarzinome, deutlich bessere Ergebnisse erzielten als mit alleiniger Primärtherapie. Vor allem die Patienten mit einem Oro- und Hypopharynxkarzinom, die bei den Ergebnissen der Patienten ohne Folgetherapie die schlechtesten ÜZ erzielen, weisen hier deutlich höhere ÜZ auf. Dieses Ergebnis bestätigt, dass eine weitere Therapie bei diesen Patienten das Leben verlängert. Die längsten ÜZ werden in der Gruppe der Larynxkarzinome, der Gruppe mit heterogenen Tumorlokalisationen und bei den Patienten mit Hypopharynxkarzinomen erreicht. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung im März 2008, lebten von den 44 Patienten mit Folgetherapie noch 5.

Die am häufigsten angewendete Folgetherapie, die nach einer nicht-kurativ verlaufenden Primärtherapie, im Hinblick auf die ÜZ, einen guten Therapieerfolg erzielte, war die palliative Chemotherapie. Die Chemotherapie allein als



Einzelbehandlung findet ihren Einsatz bei sehr fortgeschrittenen Befunden ohne weitere Möglichkeiten der heilenden Operation oder Bestrahlung.

Die drei am häufigsten angewendeten palliativen Chemotherapien in dieser Untersuchung waren die Carboplatin/Taxotere-Therapie mit 23 Patienten, die Taxotere/Folinsäure/5-FU-Therapie mit 6 Patienten und die Gemzar/ Navelbine-Therapie mit 4 Patienten. Auf Grund der zu geringen Zahlen an Patienten, die eine weiterführende Chemotherapie mit den unterschiedlichen Zytostatika erhielten, bzw. fehlenden Todesdaten einiger Patienten, konnte nur ein Trend der verbesserten ÜZ ermittelt werden. Es konnte nicht speziell untersucht werden, mit welchem Zytostatika die besten ÜZ ermittelt werden konnten. Auch ein Vergleich der ÜZ zwischen den am häufigsten angewendeten palliativen Chemotherapien und den anderen Folgetherapien, wie OP, CT oder RT, (als Mono- oder Kombinationstherapie) konnte auf Grund der zu geringen Patientenanzahl in diesen Untergruppen nicht ausgewertet werden.

Da einige wenige Patienten (10) mehrere Folgetherapien erhielten, liegt die absolute Anzahl der palliativen CT höher. Bezogen auf alle FT unterzogen sich 32 der 44 Patienten während ihres Therapieverlaufes einer palliativen CT. Es wird in den Abbildungen und im Text jedoch auf die Therapiehäufigkeiten der ersten FT eingegangen, da die meisten Patienten nur noch eine weitere FT erhielten.

Bis auf 5 Patienten wurden alle 32 Patienten während ihrer PT chemotherapeutisch vorbehandelt. Bezüglich des Ansprechverhaltens ergibt sich hier ein prognostischer Nachteil für die 27 chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Es sind von FORASTIERE et al. (1987) und VOLLING et al. (1989) deutlich günstigere Remissionsraten bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten festgestellt worden.

Die in diesem Patientenkollektiv am häufigsten zum Einsatz kommenden Therapien sind die taxanhaltigen Chemotherapien, die auch in Zukunft von großer Bedeutung in der Therapiewahl bei PEC im Kopf-Hals-Bereich sind.

In der randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen PEC im Kopf-Hals-Bereich (TAX 323/EORTC 24971) wurden die Vorteile einer Taxotere® -haltigen Induktionschemotherapie in Kombination mit Cisplatin/5-FU mit anschließender RT, deutlich. Es wurde ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben mit einem Vorteil von 4,4 Monaten in der TPF- Gruppe

und mehr Zeit bis zur Tumorprogression bestätigt. Außerdem wurde ein durchschnittlich längerer und besserer Erhalt der Lebensqualität aufgezeichnet. Das Nebenwirkungsprofil mit Taxanen ist laut dieser Studie gut kontrollierbar. Diese für die Zukunft sehr wichtige Studie gewann auf dem ASCO- Treffen 2006 großes Interesse. Der Erhalt der Lebensqualität sowie die mediane Gesamtüberlebenszeit beim Einsatz von Taxanen können auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden (siehe Abb. 21 und Abb. 18).

Möchte man eine Aussage über die Lebensqualität der Patienten mit und ohne Folgetherapie machen, so ist festzuhalten, dass die Lebensqualität, beurteilt anhand einer PEG- Sonde und der Analgetika- Einnahmen, bei beiden Patientengruppen in etwa gleich ist. Bei Oropharynxkarzinomen und Hypopharynxkarzinomen verschlechterte sich die Lebensqualität, bei Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen verbesserte sie sich (vgl. Abb. 22).

Zum Ende möchte ich noch die Lebensqualität mit der ÜZ in Zusammenhang bringen. Diese Untersuchung zeigt, dass die Patienten mit einem Oropharynxkarzinom die schlechteste Lebensqualität (90% der Patienten bekommen PEG und/oder Analgetika) und gleichzeitig eine der kürzesten ÜZ (424 Tage) aufweisen. Umgekehrt haben die Patienten mit heterogenen Tumorlokalisationen und die Patienten mit Larynxkarzinomen die beste Lebensqualität und jeweils die zweithöchsten (375 Tage) bzw. höchsten (428 Tage) ÜZ.

Es kann hier also von einem Zusammenhang ausgegangen werden, dass die Patienten mit einer guten Lebensqualität auch länger leben und umgekehrt. Auf der anderen Seite kann es jedoch auch sein, dass die Patienten mit einem Oropharynxkarzinom erst sehr spät diagnostiziert werden und aus diesem Grund die vergleichbar schlechtere Lebensqualität und damit vergesellschaftet kürzere ÜZ zustande kommt.

Es stellt sich also auch die Frage, ob die Einschränkung der Lebensqualität durch aggressive Therapieformen gerechtfertigt ist oder ob dem Funktionserhalt durch weniger radikale Therapieoptionen der Vorzug zu gewähren ist.

Auch wenn die von uns erhobenen Daten sehr weiche Daten sind, lassen sie dennoch einen Trend erkennen, der uns sagt, dass die Folgetherapie zwar tendenziell das

Leben verlängert, die Lebensumstände aber nicht damit gleichzeitig verbessert! Das kann man aus der Tatsache ersehen, dass die Medikation und PEG-Anlage bei den Patienten mit und ohne Folgetherapie gleich häufig anzutreffen sind.

Nach vorsichtiger Analyse der hier ermittelten weichen Daten muss man bei weiterer Optimierung der palliativen Chemotherapie den begleitenden Nebenwirkungen größte Aufmerksamkeit schenken. Vielleicht ist es möglich, mit nebenwirkungsärmeren CT (monoklonale Antikörper etc.) neben der Verlängerung der ÜZ auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Hier gibt es für die Zukunft noch vielversprechende Ansätze. Gleichzeitig müssen wir in der aktuellen ökonomischen Situation unseres Gesundheitswesens uns Gedanken machen, inwieweit die Gesellschaft bereit ist, diese hohen Kosten für eine vergleichsweise bescheidene Verlängerung der ÜZ zu tragen und gegebenenfalls noch auszuweiten.

Möchte man Rückschlüsse und Vergleiche zwischen den palliativen Chemotherapien und den anfallenden Kosten machen, so kann man sagen, dass die palliativen Chemotherapien bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen am teuersten sind. Dieses Ergebnis ist auf die wahrscheinlich längeren Überlebenszeiten und gleichzeitig bessere Lebensqualität bei Nasopharynxkarzinompatienten zurückzuführen. Die Patienten konnten aus diesem Grund öfter therapiert werden, was die höheren Kosten erklärt. Analog zu dieser Erklärung lassen sich dann auch die geringeren Kosten der Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen und Mundhöhlenkarzinomen erklären, die wesentlich kürzere ÜZ aufweisen.

In jedem Fall deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass Folgetherapien und die damit verbundenen, teils hohen, Kosten gerechtfertigt sind, da hierdurch die Überlebenszeit deutlich verlängert wird. Gerade in Bezug auf die taxanhaltigen CT wurde in den letzten Jahren große Hoffnung gesetzt. Die Hoffnungen auf eine bessere mediane ÜZ und einen besseren Erhalt der Lebensqualität bestätigen sich auch in dieser Untersuchung. Es sollte also von Interesse sein, diese Ergebnisse in einer randomisierten Studie in Bezug auf die ÜZ und Lebensqualität zu überprüfen.

## 5 Zusammenfassung

In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Kassel wurden im Zeitraum vom 1998 bis 2008 insgesamt 132 Patienten mit primären, inkurablen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich registriert und in dieser Arbeit ausgewertet. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie soll ein direkter Vergleich zwischen den 44 Patienten mit Folgetherapie und den 67 Patienten mit alleiniger Primärtherapie hergestellt werden. Es soll in dieser Untersuchung retrospektiv ermittelt werden, mit welchen Therapiemöglichkeiten die Patienten am längsten lebten und dabei die Lebensqualität der Patienten im Vordergrund stehen. Von weiterem Interesse waren außerdem die Kosten der palliativen Chemotherapien bei Patienten mit Folgetherapie.

Bei der Betrachtung der Primärtherapien kann man festhalten, dass die Kombinationstherapien einen deutlichen Überlebensvorteil im Gegensatz zu den Monotherapien haben. Die am häufigsten angewendete Primärtherapie ist die Kombinationstherapie aus Chemo- und Strahlentherapie, bei der außerdem eine der höchsten Überlebenszeiten ausgewertet wurde. Die höchsten ÜZ (359 Tage) wurden bei der Kombinationstherapie aus OP und Radiatio erzielt. Die schlechtesten ÜZ mit 69 Tagen bei der alleinigen OP. Es ist jedoch bei den Patienten mit alleiniger Primärtherapie darauf hinzuweisen, dass die Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, zwar deutlich länger leben, die Lebensqualität jedoch herabgesetzt ist, als bei Patienten, die eine Monotherapie erhielten.

Vergleicht man die Überlebenszeiten, bezogen auf die Tumorlokalisationen in diesem Kollektiv, wurden die besten Ergebnisse bei Patienten mit Larynx- und Nasopharynxkarzinomen erzielt, die außerdem auch die besten Lebensqualitäten aufweisen. Die schlechtesten Überlebenszeiten wurden bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen ausgewertet, die auch in Relation zu den anderen Tumorarten unter einer schlechteren Lebensqualität behandelt wurden.

Bei dem direkten Vergleich der ÜZ zwischen den Patienten, die nur eine alleinige PT und die eine weiterführende Therapie erhielten, ist ein deutlicher Überlebensvorteil bei den Patienten mit FT zu erkennen. Und auch die Lebensqualität, die immer mehr

im Vordergrund der Therapieoptionen steht, wird trotz zusätzlicher Therapien nicht eingeschränkt.

Die in diesem Patientenkollektiv am häufigsten zum Einsatz kommenden Folgetherapien sind die taxanhaltigen Chemotherapien, die auch in Zukunft sicherlich bei der Therapiewahl bei PEC im KHB von Bedeutung sein werden. Der Überlebensvorteil und auch der Erhalt der Lebensqualität können in dieser Studie bestätigt werden, obwohl fast alle Patienten aus dieser Gruppe chemotherapeutisch vorbehandelt worden sind.

Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom deutlich höher anfallende Kosten an palliativen Chemotherapien aufweisen, als Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom. Dieses Ergebnis ist auf die wahrscheinlich längeren Überlebenszeiten und gleichzeitig bessere Lebensqualität bei Nasopharynxkarzinompatienten zurückzuführen. Die Patienten konnten aus diesem Grund öfter therapiert werden, was die höheren Kosten erklärt. Analog zu dieser Erklärung lassen sich dann auch die geringeren Kosten der Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen und Mundhöhlenkarzinomen erklären, die wesentlich kürzere ÜZ aufweisen. Die Kosten der Folgetherapien bei Patienten mit KHT sind auf Grund der deutlich höheren ÜZ und gleichbleibenden Lebensqualität im Gegensatz zu den alleinigen Primärtherapien jedoch gerechtfertigt.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACJJ	American Joint Committee on Cancer
AFRT	Akzelerierte fraktionierte Radiatio
AZ	Allgemeinzustand
CT	Chemotherapie(n)
ED	Erstdiagnose
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FT	Folgetherapie
5-FU	5-Fluorouracil
HFRT	hyperfraktionierte Radiatio
HNC	head and neck cancer
IORT	intraoperative Radiotherapie(n)
KHT	Kopf-Hals-Tumore
M.	Musculus (Muskel)
N.	Nervus (Nerv)
n	Anzahl
OADT	oberer Aerodigestivtrakt
OP	Operation
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PF	Cisplatin/5- Fluorouracil
PDT	Photodynamische Lasertherapie
PT	Primärtherapie(n)
RT	Radiatio
Tab.	Tabelle
TPF	Triplekombination Docetaxel, Cisplatin, 5- Fluorouracil
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
ÜZ	Überlebenszeit(n)
V.	Vena (Vene)
vs.	versus

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Geschlechterverteilung des Patientenpools.....	24
Abb. 2: Patientenverteilung in Anzahl nach Geschlecht .....	24
Abb. 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose (ED).....	25
Abb. 4: Verteilung und Anzahl der Patienten in den verschiedenen Tumorlokalisationsgruppen .	26
Abb. 5: Tumorklassifikation bei ED.....	27
Abb. 6: Lymphknotenklassifikation bei Erstdiagnose .....	28
Abb. 7: Anzahl der Patienten ohne (M0) und mit Fernmetastasenbefall (M1) bei ED.....	28
Abb. 8: Prozentualer Anteil der Patienten in den Stadien I-IV.....	29
Abb. 9: Art der Primärtherapie .....	30
Abb. 10: Häufigkeit der angewendeten Folgetherapiemaßnahmen.....	31
Abb. 11: Primärtherapiemaßnahmen bei Oropharynxkarzinomen.....	35
Abb. 12: Primärtherapiemaßnahmen bei Mundhöhlenkarzinomen .....	36
Abb. 13: Primärtherapiemaßnahmen bei Hypopharynxkarzinomen.....	37
Abb. 14: Primärtherapiemaßnahmen bei Larynxkarzinomen.....	38
Abb. 15: Primärtherapiemaßnahmen bei Nasopharynxkarzinomen.....	39
Abb. 16: Primärtherapiemaßnahmen bei heterogenen Tumorlokalisationen.....	40
Abb. 17: Mittlere Überlebenszeiten der Patienten in Bezug auf die sechs unterschiedlichen Tumorlokalisationen.....	42
Abb. 18: Durchschnittliche Überlebenszeiten der Patienten nach alleiniger Primärtherapie.....	43
Abb. 19: Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Folgetherapie im Vergleich .....	45
Abb. 20: Anwendungshäufigkeit einer lebensverbessernden Maßnahme bei den jeweiligen Primärtherapien .....	47
Abb. 21: Häufigkeit von PEG- Sonde, Analgetikum oder beidem in Kombination bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bzw. ohne jegliche Therapie.....	49
Abb. 22: Häufigkeit von PEG- Sonden und Analgetika bei Patienten mit und ohne Folgetherapie bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen.....	50
Abb. 23: Durchschnittliche Kosten der Chemotherapien bei Patienten mit Folgetherapie.....	53

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich .....	8
Tabelle 2: Staging der Erkrankung nach dem TNM- System .....	9
Tabelle 3: Nachsorgeschema.....	21

## 7 Literaturverzeichnis

- Baghi M, Hambek M, Wagenblast J, May A, Gstoettner W, Knecht R (2006): A phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res* 26(1B), 585-90
- Becker W NH, Pfaltz CR: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; Thieme, Stuttgart 1983
- Bernier J, Dometge C, Eschwege F, Ozsahin M, Matuszewska K, Moncho V, Greiner R, Giralt J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M (2001): Chemo-Radiotherapy, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of the EORTC Phase III Trial 22931. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51,100-109
- Bhattacharyya N, Nayak VK (2005): Survival outcomes for second primary head and neck cancer: a matched analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 63-68
- Bocca E, Pignatar O, Sasaki CT (1980): Functional neck dissection. A description of operative technique. *Arch Otolaryngol* 106, 524-527
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354, 567-78
- Bootz F: Die operative Behandlung des Rezidivtumors im Kopf-Hals-Bereich; in: Klinik des Rezidivtumors im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Böttcher HD, Wend TG, Henke M; Zuckschwerdt Verlag, Frankfurt 2001, 60-69
- Bourhis J, Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, Lesaunier F, Benassi T, Lemanski C, Geoffrois L, Lusinchi A (2006): Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 24, 2873-8
- Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K (2006): 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 the neck. *BMC Cancer* 6, 28
- Byers RM (1992): Multiple primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Adv Exp Med Biol* 320, 27-29
- Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Bourhis J, Guerrif S, Garaud P (2006): Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24. *J Clin Oncol* 24, 5506



- Canto MT, Devesa SS (2002): Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. *Oral Oncol* 6, 610-7
- Carr DT (1983): Is staging of cancer of value? *Cancer* 51 (Issue Supplement S12), 2503-2505
- Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M (2004): The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 108, 741-749
- Chou RH, Wiler RB, Wong MS, Forster KM (2001): Recent advances in radiotherapy for head and neck cancers. *Ear Nose Throat J* 80 (10), 704-7,711-4, 716
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 (19), 1937-1944
- Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schlüsselbauer T (1999): Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 3, 61-66
- Dimery IW, Hong WK (1993): Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 85, 95-111
- Düring A, Sauer R, Steiner W, Herbst M, Reul H (1987): Die Kombinationsbehandlung des Hypopharynxkarzinoms. *Strahlenther Onkol* 163, 764-773
- El Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, Al Rajhi N, Al Amro A, Rostom AY, Abuzeid M (2000): Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38, 193-199
- Fallai C, Bolner A, Signor M, Gava A, Franchin G, Ponticelli P, Taino R, Rossi F, Ardizzioia A, Oggionni M (2006): Long-term results of conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx. *Tumori* 92, 41-54
- Fang CY, Manne SJ, Pape SJ (2001): Functional Impairment, Marital Quality, and Patient Psychological Distress as predictors of psychological distress among cancer patients' spouses. *Health Psychol* 20 (6), 452-457
- Farrer WB, Finkelmeier WR, McCabe DP, Young DC, O'Dwyer PJ, James AG (1988): Radical neck dissection: Is it enough? *Am J Surg* 156, 173-176
- Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Grünschow K, Hess C, Budach V (2006): Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high risk SCCA of head and neck: results of the German phase III trial ARO 96-3. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol* 24, 5507

- Figuerro RE, Carretero Pelaez MA, Cerero LR, Esparza GG, Moreno Lopez LA (2004): Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 9, 14-23
- Forastiere AA (1994): Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer. *Semin Oncol* 21, 20-27
- Forastiere AA, Natale RB, Takasugi BJ, Goren MP, Vogel WC, Kudla-Hatch V (1987): A phase I-II trial of carboplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in advanced carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 5 (2), 190-6
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G (2003): Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 (22), 2091-2098
- Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP (1993): Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 166, 360-5
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK (2000): 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* 48, 7-16
- Ganly I, Kaye S (2000): Recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: overview of the current therapy and future prospects. *Ann Oncol* 11(1), 11-16
- Garden AS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ (1995): Hyperfractionated radiation in the of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparison of two fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(3), 493-502
- Grimm G: Geschwülste im Mund- und Kieferbereich; in: Zahn-,Mund-, und Kieferheilkunde; hrsg. v. Schwenzer N, Grimm G; Bd 2; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1990, 253-357
- Haraf DJ, Rosen FR, Stenson K, Argiris A, Mittal BB, Witt ME, Brockstein BE, List MA, Portugal L, Pelzer H (2003): Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 9, 5936-5943
- Herrmann T, Baumann M, Dörr W: Klinische Strahlenbiologie –kurz und bündig. 4.Auflage; Urban & Fischer Verlag, München, 2006
- Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Martí JL, Lobo F (2005): Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23, 8636-45

- Hoffmann J, Reinert S (2002): Das Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich, Zahnärztl Baden-Württemberg 4, 16-20
- Hsieh LL, Wang PF, Chen IH, Liao CT, Wang HM, Chen MC, Chang JT, Cheng AJ (2001): Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese. *Carcinogenesis* 22, 1497-1503
- Ibrahim SO, Aarsaether N, Holsve MK, Kross KW, Heimdal JH, Aarstad JH, Liavaag PG, Elgindi OA, Johannessen AC, Lillehaug JR (2003): Gene expression profile in oral squamous cell carcinomas and matching normal oral mucosal tissues from black Africans and white Caucasians: the case of the Sudan vs. Norway. *Oral Oncol* 39, 37-48
- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L (1992): A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10, 257-263
- Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Vaskovic Z, Tadic L (2004): 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* 22 (17), 3540-8
- Kaanders JH, Issing PR, Pop LA, Lenarz T, de Mulder PH, Schmoll HJ, Marres HA: Hypopharynxkarzinom; in: *Kompendium internistischer Onkologie, Teil 2*; hrsg. v. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K; Springer-Verlag, Berlin 1997, 3382-3396
- Keitel MA, Zevon MA, Rounds JB, Petrelli NJ, Karakousis C (1990): Spouse adjustment to cancer surgery: distress and coping responses. *J Surg Oncol* 43, 148-153
- Koch WM, Patel H, Brennan J, Boyle JO, Sidransky D (1995): Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121, 262-265
- Kollbrunner J, Zbären P (1997): Erforschung der psychosozialen Aspekte der HNO Tumorchirurgie (Exklusive Laryngektomie): Teil 2 Analyse der empirischen Arbeiten. *HNO* 45, 433-441
- Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, Harrison LB, Shah JP (1997): Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116, 637-41
- Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W, Chucholowski M, Eckel R, Faas I, Wilmes E (2002): Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals- Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otologie* 81, 499-508

- Lange A: Ergebnisse zahnärztlicher Prophylaxe- und Behandlungsmaßnahmen im Rahmen einer Strahlentherapie. Med. Diss. Tübingen 1997
- La Vecchia C, Boyle P (1993): Trends in the tobacco-related cancer epidemic in Europe. *Cancer Detect Prev* 17, 495-506
- Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, Leborgne JH (2000): Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Cancer* 90, 80-91
- Lorenz KJ, Maier H (2008): Squamous cell carcinoma of the head and neck. Photodynamic therapy with Foscan. *HNO* 56(4), 402-9
- Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P (1995): Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B, 181-187
- Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N, Sloan P, Maran AG, Birch J, Macfarlane GJ (2000): Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* 36, 387-38
- Maier H, Tisch M (1997): Alkoholkonsum und Krebsrisiko im Bereich des oberen Verdauungstraktes. *HNO* 47(9), 764-765
- Maier H, Sennewald E, Dietz A, Fischer G, Gewelke U, Heller WD, Kura N, Zöller J: Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich: Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien. Hrsg. von. Hauptverband der gewerbl. Berufsgenoss (HVBG), Sankt Augustin 1994
- Marsiglia H, Haie-Meder C, Sasso G, Mamelle G, Gerbaulet A (2002): Brachytherapy for T1-T2 floor-of-the-mouth cancers: the Gustave-Roussy Institute experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1, 1257-63
- Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1992): Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(4), 725-32
- Moore C, Flynn MB, Greenberg RA (1986): Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 58, 158-162
- Müller RP, Schertel L (1986): Strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenen Hypopharynx Tumoren. *Strahlentherapie* 162, 13-16
- Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, Becker A, Adam M, Molls M, Dunst J (2005): Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 77(1), 18-24
- Parkin DM, Muir CS (1992): Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 120, 45-173

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L (2000): Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355, 949-955
- Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR (1982): Carcinomas of the oral cavity: analysis of various pretherapeutic classifications. *Head Neck Surg* 5(2), 93-107
- Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, Seroskie JD, Shin DM, Olivares R, Garay CA (2001): Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 19 (4), 1096-104
- Rudert H, Dühmke E: Die chirurgische Therapie der Oropharynxkarzinome unter besonderer Berücksichtigung der radiologisch- chirurgischen Kombinationstherapie; in: Kombinationstherapie der Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome; hrsg. v. Sauer R, Schwab W u.a.; Urban&Schwarzenberg, München 1987, 24-28
- Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S (1998): Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 18, 4779-4786
- Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie, 4. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2006
- Seiwert TY, Cohen EEW (2005): State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 92 (8), 1341-1348
- Soo KC, Tan EH, Wee J, Lim D, Tai BC, Khoo ML, Goh C, Leong SS, Tan T, Fong KW (2005): Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 93, 279-86
- Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M (2001): Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124, 58-67
- Vermorken JB (2005): Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol* 16, 258-264
- Vikram B (1984): Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. *Otolaryngol* 110 (9), 564-5Arch
- Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984): Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 6, 720-3

- Vokes EE, Athanasiadis I (1996): Chemotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: the future is now. *Ann Oncol* 7, 15-29
- Volling P, Schroder M, Rauschnig W, Achterrath W, Stennert E (1989): Carboplatin. The better platinum in head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115 (6), 695-8
- Wangerin K, Schow J (1992) Multiple primäre maligne Tumoren in Kiefer-, Gesichtsbereich und oberem Aerodigestivtrakt. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37, 65-68
- Wendt TG (1981): Ergebnisse der Strahlentherapie und der chirurgisch-radiologischen Behandlung von Oropharynxkarzinomen. *Strahlentherapie* 157, 361- 364
- Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A (1998): Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16 (4), 1318-24
- Wennerberg J (1996): Predicting response to therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (review). *Anticancer Res* 16, 2389-2396
- Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag, Berlin 2002
- Yao M, Nguyen T, Buatti JM, Dornfeld KJ, Tan H, Wacha J, Bayouth JE, Clamon GH, Funk GF, Smith RB (2006): Changing failure patterns in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy and implications for future research. *Am J Clin Oncol* 29, 606-612
- Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, Boldrin F, Marchiori C, Lunghi F, Fede A (2004): Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 96 (22), 1714-7

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Michael Schröder für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die persönliche Unterstützung während dieser Zeit. Bei Frau Ehle möchte ich mich für die zur Verfügung gestellten Daten bedanken und bei Frau Jander für die schnelle Herausgabe der Patientenakten. Von ganzem Herzen möchte ich mich jedoch bei meinem Freund Lars bedanken, der mich während dieser Zeit immer unterstützt hat und mir wissenschaftliche Arbeitsweise und positive Kritik vermittelt hat.