

**Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie
(Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C.F. Hess)
im Zentrum Radiologie**

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Höhergradige Akutreaktionen als prognostischer Marker, bei der
primären Radio(chemo)therapie, lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-
Tumoren
eine retrospektive Analyse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Jan Christian Bosch
aus
Dortmund

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichtstatter: PD Dr. med. H. Christiansen

II. Berichtstatter/in:

III. Berichtstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	2
1.1.	Inzidenz, anatomische Einteilung, Pathologie und Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich (Mundhöhle, Larynx, Oro- und Hypopharynx,)	2
1.2.	Symptome und Diagnostik.....	3
1.3.	Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie.....	4
1.4.	Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der primären Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.....	5
1.5.	Akut- und Spätnebenwirkungen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.....	7
1.6.	Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm.....	9
2.	Material und Methoden.....	11
2.1.	Patientenkollektiv / Einschlusskriterien.....	11
2.2.	Untersuchungen vor Radiotherapie.....	12
2.3.	Radio(chemo)therapie.....	12
2.4.	Radiotherapie.....	12
2.5.	Begleitende Chemotherapie.....	14
2.6.	Dokumentation der Toxizität.....	14
2.7.	Dokumentation des Therapieerfolges und Follow-up.....	15
2.8.	Statistik.....	15
3.	Ergebnisse.....	17
3.1.	Remission, Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben.....	17
3.2.	Loko-regionäre Kontrolle und Auftreten von Fernmetastasen.....	17
3.3.	Toxizität.....	17
3.4.	Einfluss von höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose.....	19
3.5.	Weitere Prognostische Faktoren.....	19
4.	Diskussion.....	21
4.1.	Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität als prognostisch günstiger Faktor.....	21
4.2.	Therapieergebnisse der primären Radio(chemo)therapie inoperabler Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich und Stellenwert der begleitenden Chemotherapie.....	24
4.3.	Analyse weiterer möglicher prognostischer Faktoren.....	25
4.4.	Ausblick.....	27
5.	Zusammenfassung.....	28
6.	Tabellen.....	30
7.	Abbildungen.....	41
8.	Literaturverzeichnis.....	47

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Gesamtüberleben (alle Patienten)	40
Abbildung 2:	Loko-regionäre Kontrolle (alle Patienten)	40
Abbildung 3:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)	41
Abbildung 4:	Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)	41
Abbildung 5:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)	42
Abbildung 6:	Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)	42
Abbildung 7:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx)	43
Abbildung 8:	Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx)	43
Abbildung 9:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von begleitender Chemotherapie (ja/nein)	44
Abbildung 10:	Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von begleitender Chemotherapie (ja/nein)	44
Abbildung 11:	Gesamtüberleben bei Applikation platinhaltiger Chemotherapie oder anderer Schemata	45

Abbildung 12: Loko-regionäre Kontrolle bei Applikation platinhaltiger Chemotherapie
oder anderer Schemata

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	T-Stadien der Tumoren von Lippe, Mundhöhle und Oropharynx	29
Tabelle 2:	T-Stadien der Tumoren des Hypopharynx	29
Tabelle 3:	T-Stadien der Tumoren der Glottis	30
Tabelle 4:	T-Stadien der Tumoren der Supraglottis	30
Tabelle 5:	T-Stadium der Tumoren der Subglottis	31
Tabelle 6:	Stadieneinteilung der Lymphknotenmetastasen bei HNO-Tumoren	31
Tabelle 7:	Grading von Tumoren	31
Tabelle 8:	UICC-Stadien	32
Tabelle 9:	Schweregradeinteilung der Mukositis nach CTC	32
Tabelle 10:	Schweregradeinteilung der Hautreaktion/Epitheliolysen nach CTC	32
Tabelle 11:	Schweregradeinteilung der Dysphagie nach CTC	33
Tabelle 12:	Schweregradeinteilung der Übelkeit nach CTC	33
Tabelle 13:	Schweregradeinteilung der Hämatoxizität nach CTC	33
Tabelle 14:	Schweregradeinteilung der Xerostomie nach CTC	34
Tabelle 15:	Patientendaten vor Therapiebeginn	34
Tabelle 16:	Zusammenfassung der akuten und chronischen Reaktionen	35
Tabelle 17:	Übersicht über die Gesamtüberlebensraten abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren	36
Tabelle 18:	Übersicht über die loko-regionäre Kontrolle abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren	38

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
bzw.:	beziehungsweise
CO:	Cobalt
CT:	Computertomographie
CTC:	Common Toxicity Criteria
EBV.:	Epstein–Barr-Virus
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ED.:	Einzeldosis
EGFR:	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
et al.:	et alii
Gy:	Einheitszeichen für Gray
HPV.:	Humanes-Papilloma-Virus
IMRT:	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
i.v.:	intravenös
i. Vgl.:	im Vergleich
LENT-SOMA:	late effects on normal tissues, in subjective, objective, management and analytic
MRT:	Magnetresonanztomographie
MV:	Megavolt
o. a.:	oben angegeben
RTOG:	Radio Therapy Oncology Group
sog.:	so genannte
TNM:	Tumor/Node/Metastasis
u. a.:	unter anderem
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
vs.:	versus
v. a.:	Verdacht auf
z. B.:	zum Beispiel
5-FU.:	5-Fluor-Uracil

1. Einleitung

1.1. Inzidenz, anatomische Einteilung, Pathologie und Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich (Mundhöhle, Larynx, Oro- und Hypopharynx,)

Der maligne Tumor der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx ist die sechsthäufigste Tumorentität beim Mann (Moral und Paramio 2008) mit bis zu 900.000 Neuerkrankungen jährlich weltweit (St John et al. 2006). Bei weiblichen Patienten ist das Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich noch nicht unter den 10 häufigsten Tumoren, nimmt aber proportional zu den weiblichen Rauchern zu (Strutz und Mann 2000). Im Jahr 2004 erkrankten ca. 12.000 Menschen in Deutschland (Simon und Plinkert 2008) und 50.000 in den USA (St John et al. 2006). Der Altersgipfel liegt dabei beim Mann zwischen dem 50. und dem 70. , bei der Frau zwischen dem 60. und dem 80. Lebensjahr. Insgesamt tritt der maligne HNO Tumor bis zu 10mal häufiger bei Männern auf. Besonders hoch ist die Erkrankungsrate dabei in den Entwicklungsländern (Chin et al. 2006). In hoch entwickelten Ländern ist er häufig mit einem niedrigen sozioökonomischen Status verbunden (Curado und Hashibe 2009).

Die häufigste Tumorlokalisation im HNO-Bereich stellt die Mundhöhle dar (Simon und Plinkert 2008). Die Mundhöhle besteht aus den sechs Unterbezirken Mundschleimhaut, oberer Alveolarfortsatz, unterer Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Zungenrücken vor der Papillae vallatae und der Zungenunterseite und dem Mundboden (Wittekind et al. 2005; Boenninghaus und Lenarz 2005).

Der Oropharynx umfasst den Zungengrund mit Vallecula, die Tonsillen mit Gaumenbögen und Glossotonsillarfurche sowie die Uvula und die obere Fläche des weichen Gaumens (Wittekind et al. 2005; Boenninghaus und Lenarz 2005).

Der Hypopharynx wird in drei Bereiche eingeteilt: Die Postkrikoidgegend, welche sich von Höhe der Aryknorpel bis zum Ringknorpel ausdehnt. Den Sinus piriformis, der sich von der pharyngoepiglottischen Falte bis zum oberen Ende des Ösophagus erstreckt und seitlich vom Schildknorpel, medial von der hypopharyngealen der aryepiglottischen Falte sowie vom Ary- und Ringknorpel begrenzt wird. Der dritte Bereich ist die Hypopharynxhinterwand. Sie erstreckt sich von der Höhe des oberen Zungenrandes bis zur Höhe des Unterrandes des Ringknorpels sowie vom Apex eines Sinus piriformis zum anderen (Wittekind et al. 2005; Boenninghaus und Lenarz 2005).

Beim Larynx unterscheidet man zwischen dem supraglottischen, dem glottischen, dem subglottischen Karzinom und dem transglottischen Karzinom. Zum Bereich der Supraglottis

gehört die suprahyoide Epiglottis, die aryepiglottische Falte, die Arytenoidgegend, die infrahyoide Epiglottis und die Taschenfalten. Das Gebiet der Glottis unterteilt man in Stimmlippen, vordere Kommissur und hintere Kommissur. Die subglottische Region wird nicht weiter unterteilt. Bei einem transglottischen Karzinom handelt es sich definitionsgemäß um Karzinome, welche sowohl supra- als auch glottische und subglottische Bereich befällt (Wittekind et al. 2005; Boenninghaus und Lenarz 2005; Strutz und Mann 2000).

Nach ihrem Ursprungsgewebe unterteilt man die soliden Tumore in epitheliale und mesenchymale Tumore. Bei den soliden Tumoren stellen Plattenepithelkarzinome dabei den größten Anteil mit 90% der Fälle. Tumoren anderer Histologie wie Adenokarzinome oder Sarkome treten dementsprechend seltener auf (Riede et al. 2004).

Die TNM-Klassifikation wurde von Pierre Denoix entwickelt und seit 1950 von der UICC weitergeführt. Sie dient zur Klassifizierung und Prognose maligner Tumoren (Wittekind et al. 2005). Die Tabellen 1-8 fassen die TNM-Klassifikation (englisch für : T=Tumor, N=Node und M= Metastasis), die UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer) (Sobin et Wittekind 2002) sowie die Klassifikation des histologischen Grading der genannten Tumorlokalisationen zusammen.

Zu den Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich gehören in erster Linie Nikotin- und Alkoholabusus. Langjähriger Nikotinmissbrauch steht dabei im Vordergrund, da das Erkrankungsrisiko hierdurch um das Vierfache erhöht wird. Das Erkrankungsrisiko steigt noch einmal deutlich bei zusätzlichem Alkoholmissbrauch, es beträgt dann das Fünfzehnfache im Vergleich zur Normalbevölkerung (Mashberg und Samit 1995). Dementsprechend sind etwa 90% der Erkrankten starke Raucher, 70% Gewohnheitstrinker (Franzen 2007). Als Hochrisikozonen für die Entwicklung eines Karzinoms durch diese Noxen wurden in einer Studie von Mashberg die drei Bereiche vorderer Mundboden (50%), ventrolateraler Zungenanteil (18%) und der weiche Gaumen mit Uvula, Zungengrund und Tonsille (36%) beschrieben (Mashberg und Samit 1995).

Des Weiteren wird ein Zusammenhang mit meist beruflich bedingten chronischen Reizungen durch chemische Substanzen, wie z.B. Chrom, Arsen und Nickel postuliert (Riede et al. 2004; Boenninghaus und Lenarz 2005)), aber eher selten beobachtet. Außerdem können chronische mechanische Irritationen durch Zähne und Prothesen das Erkrankungsrisiko erhöhen (Boenninghaus und Lenarz 2005).

1.2. Symptome und Diagnostik

Zur Diagnose eines malignen HNO-Tumors kommt es meistens relativ spät, da selten spezifische Frühsymptome auftreten (Boenninghaus und Lenarz 2005; Probst et al. 2004).

Als erste Symptome können z.B. Schluckbeschwerden, Heiserkeit (Kardinalsymptom des Larynxkarzinoms), Foetor ex ore, Zungenbrennen, B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $> 10\%$ des ursprünglichen Gewichts innerhalb von 6 Monaten) (Buchta et al. 2006), Leukoplakie oder Schwellungen im Halsbereich auftreten, wobei letztere oft als Leitsymptome zur Diagnose führt (Boenninghaus und Lenarz 2005). Eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik (beim Hypopharynx auch in die Ohren ausstrahlend) oder eine Kieferklemme treten meist erst in weit fortgeschrittenen Stadien auf.

Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung erfolgt nach gründlicher Spiegelung und Palpation die histopathologische Sicherung der Diagnose. Hierzu wird eine Biopsie aus dem Primärtumor oder einer zugänglichen, z. B. zervikalen, Lymphknotenmetastase gewonnen. Mittels einer Panendoskopie wird die Ausdehnung des Primärtumors endoskopisch beurteilt sowie ein Zweitumor im HNO-Bereich ausgeschlossen (Probst et al. 2004). Anschließend werden bildgebende Verfahren zur Bestimmung der Tiefenausdehnung und möglicher Infiltration von Nachbarorganen sowie eine Beteiligung lokaler Lymphknoten genutzt. Hierfür stehen die Sonographie, Computertomographie (CT) und MRT zur Verfügung (Kaufmann et al. 2006).

Vor Planung einer Therapie mit kurativen Ansatz wird zusätzlich ein komplettes Staging zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt. Hierfür wird als Basisdiagnostik zum Ausschluss pulmonaler Filiae ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und zum Ausschluss abdomineller (vor allem hepatischer) Filiae eine Sonographie des Abdomens, die gegebenenfalls durch eine CT -Untersuchung des Thorax und des Abdomens ergänzt werden müssen (Kaufmann et al. 2006). Bei V.a. Knochenmetastasen z.B. aufgrund von Beschwerden ist eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss indiziert (Kaufmann et al. 2006).

1.3. Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Ausbreitung und Lokalisation des Tumors sowie dem Allgemeinzustand des Patienten. Die Tumoren können prinzipiell primär operiert oder auch primär radio(chemo)therapiert werden (Kaufmann et al. 2006; Rudat und Wannemacher 2001), wobei im deutschen und europäischen Raum vor allem in den UICC-Stadien I und II eher operiert wird (Boenninghaus und Lenarz 2005; Franzen 2007). Ab UICC-Stadium III

(pT3 oder pN+) oder im Falle einer onkologisch unvollständigen Resektion ist nach Operation eine adjuvante Radiotherapie (St John et al. 2006) indiziert. Diese sollte immer als kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden, da durch die konkomitante Chemotherapie bei diesen Patienten sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert wird (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Bei lokal fortgeschrittenen Stadien UICC III und IVA/B, die von Seiten der operierenden Fachdisziplin als aufgrund der Tumorausdehnung oder des Allgemeinzustandes des Patienten als inoperabel eingestuft werden, oder bei Patienten in den UICC-Stadien I und II, die aufgrund anderer Faktoren – wie z.B. internistischer Begleiterkrankungen – als inoperabel eingestuft werden, ist eine primäre Radiotherapie die Methode der Wahl. Diese sollte auch als konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt werden, da die begleitende Chemotherapie hier ebenfalls sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle verbessert (Pignon et al. 2009; Bourhis et al. 2007).

1.4. Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der primären Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich

Lokal fortgeschrittene, kurativ inoperable Kopf-Hals-Tumore in den UICC-Stadien III und IVA/B werden – sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt – einer primären Radiotherapie in kurativer Intention zugeführt. Standard ist dabei eine normofraktionierte Bestrahlung (2Gy ED/Tag, 5 Tage pro Woche) bis zu einer Gesamtdosis von mindestens ≥ 70 Gy (Rudat und Wannemacher 2001). Das Zielvolumen, welches mindestens 70Gy erhält, umfasst dabei den Primärtumor sowie makroskopisch befallene zervikale Lymphknoten. Weitere Lymphknotenstationen/Level des Kopf-Hals-Bereiches, in denen im Rahmen der Diagnostik keine makroskopisch pathologisch vergrößerten Lymphknoten detektiert werden konnten, in denen aber eine mikroskopische Befallswahrscheinlichkeit besteht, werden bis zu einer Dosis von 50-60Gy bestrahlt (Grégoire et al. 2003). Welche Lymphknotenlevel ohne makroskopisch pathologisch vergrößerte Lymphknoten in das Zielvolumen der Bestrahlung eingefasst werden hängt von der Tumorlokalisation sowie dem T- und N-Stadium des Tumors ab (Grégoire et al. 2003; Chao et al. 2002; Eisbruch et al. 2002; Grégoire et al. 2000).

Seit Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts kristallisierte sich heraus, dass durch eine begleitende Chemotherapie die Prognose dieser Patienten sowohl im Hinblick auf die lokale

Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert werden kann. Nachdem dieser Zusammenhang in mehreren Metaanalysen bestätigt wurde (Rudat und Wannenmacher 2001; Forastiere und Trotti 1999; Bourhis et al. 2007; Pignon et al. 2009), ist die konkomitante Radiochemotherapie in der primären Radiotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore als Standard anzusehen. Das optimale Chemotherapie-Schema ist noch nicht bekannt. Es werden vor allem Cisplatin- (Wendt et al. 1998; Jeremic et al. 2000), Carboplatin- (Calais et al. 1999; Staar et al. 2000), 5-FU(Fluoruracil)- (Budach V et al. 2000; Wendt et al. 1998) und Mitomycin-haltige (Dobrowsky und Naude 2000) Schemata (als Einzelsubstanzen) (Dobrowsky und Naude 2000) oder auch in Kombination (Budach V et al. 2000; Brizel et al. 1998) angewendet. Es scheint jedoch so zu sein, dass Cisplatin-haltige Schemata die beste Wirksamkeit besitzen (Bourhis et al. 2007; Adelstein et al. 2003), abschließende randomisierte Vergleiche stehen jedoch aus. Neben den klassischen Chemotherapeutika ist auch eine begleitende Therapie mit dem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Antagonisten Cetuximab geeignet, die Therapieergebnisse der primären Radiotherapie zu verbessern (Bonner et al. 2006; Herbst et al. 2005; Bernier 2008). Ob eine Kombination aus klassischer Chemotherapie und Cetuximab parallel zur Bestrahlung die Therapieergebnisse bei akzeptabler Verträglichkeit weiter verbessern kann, ist gegenwärtig Bestandteil klinischer Studien und bleibt abzuwarten.

Zusammenfassend werden für die primäre Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Kopf-Hals-Tumore (UICC III / IVA/B) in der Literatur 3- und 5-Jahres Gesamtüberlebensdaten von 18-66% geschildert (Suntharalingam et al. 2001; Adelstein und Leblanc 2006; Vokes et al. 2003; Bourhis et al. 2007). Als prognostische Faktoren bei der primären Radiochemotherapie gelten das Tumorstadium (T / N / UICC) (Adelstein und Leblanc 2006; Bourhis et al. 2007; Guntinas-Lichius et al. 2009), das Grading (Adelstein und Leblanc 2006), das Geschlecht (Baatenburg de Jong et al. 2001; ähnlich Bourhis et al. 2007), das Alter (Suntharalingam et al. 2001; Pignon et al. 2000), die Tumorlokalisation (Larynxtumore haben im Vergleich zu den anderen Tumoren eine bessere Prognose) (Forastiere et al. 2003; Baatenburg de Jong et al. 2001)) sowie der präradiotherapeutische Hämoglobinwert (Christiansen et al. 2004).

Eine Vielzahl von Studien prüften mittlerweile auch die Anwendung alternativ fraktionierter Bestrahlungsschemata (akzelerierte und/oder hyperfraktionierte Bestrahlungen mit mehreren Bestrahlungssitzungen pro Tag und/oder höherer Einzeldosis), um die Wirksamkeit der Radiotherapie zu verbessern (Bourhis et al. 2007; Budach V et al. 2005). Dabei zeigte sich, dass bei alleiniger Radiotherapie eine hyperfraktionierte Bestrahlung der normofraktionierten

Radiatio überlegen ist (Rudat und Wannemacher 2001; Bourhis et al. 2007; Fu et al. 2000; Cummings et al. 2007). Ob eine alternativ fraktionierte Bestrahlung auch bei der kombinierten Radiochemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose führt, ist bisher nicht in randomisierten Studien geprüft worden und erscheint vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage als eher fraglich (Bourhis et al. 2007).

1.5. Akut- und Spätnebenwirkungen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

Nebenwirkungen einer Radiotherapie werden in akute (entstehen während bzw. bis zu 90 Tage nach Therapie) und in Langzeit/Spät-Nebenwirkungen (entstehen > 90 Tagen nach Therapie) eingeteilt.

Zu den akuten zählen vor allem die Mukositis und Dysphagie sowie die Radiodermatitis.

Nach CTC-Kriterien werden diese Akutreaktionen in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (Sinn et al. 2003; Trotti et al. 2003). Bei den CTC-Kriterien handelt es sich um eine systematische Erfassung der Nebenwirkungen. Sie werden im Allgemeinen in 5 Schweregrade eingeteilt. Grad 0 beschreibt hierbei einen nebenwirkungsfreien Verlauf, bei Grad 1 kommt es milden unerwünschten Wirkungen, bei Grad 2 zu moderaten unerwünschten Wirkungen, bei Grad 3 zu schweren Nebenwirkungen, bei Grad 4 zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und bei Grad 5 zu tödlich verlaufenden Nebenwirkungen.

Die Mukositis bzw. Stomatitis wird in 4 Schweregrade eingeteilt (Tabelle 9). Dabei handelt es sich bei Grad 1 um ein geringes Erythem und/oder schmerzloser Erosionen. Bei Grad 2 kommt es dann zusätzlich zu einem mäßigen Schmerzempfinden und ggf. zu einem Ödem. Eine Mukositis Grad 3 beschreibt außerdem Ulzera, welche nur noch eine flüssige Nahrungsaufnahme ermöglichen. Bei Grad 4 ist nur noch eine parenterale Ernährung möglich.

Bei der Radiodermatitis unterscheidet man die in Tabelle 10 dargestellten Schweregrade (Kauffmann et al. 2007). Hierbei kommt es bei Grad 1 zu einer leichten Rötung und einer reduzierten Schweißsekretion, Grad 2 definiert das erste Auftreten von Epitheliolysen mit einem mäßigen Ödem. Grad 3 ist charakterisiert durch feuchte Epitheliolysen, welche eine intensive lokale Therapie notwendig machen, während bei Grad 4 aufgrund von Nekrosen und tiefen Ulzera chirurgisch interveniert werden muss.

Die Dysphagie wird ebenfalls in vier Grade eingeteilt (Tabelle 11). Grad 1 beschreibt ein geringes Wundsein, ein Erythem oder eine schmerzlose Erosion. Bei Grad 2 kommt es zu mäßig schmerzhaften Erythemen, Ödemen, Erosionen und Dysphagie, wobei noch keine

Medikation mit Analgetika notwendig ist. Bei Grad 3 kommt es schließlich zu der Anwendung von Analgetika, welche aufgrund schmerzhafter Erytheme, Ulzera und starker Dysphagie indiziert sind. Grad 4 besteht ab einer notwendigen parenteralen oder enteralen Ernährung über eine Magensonde, da eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist.

Die Übelkeit wird in drei Schweregrade eingeteilt, wobei bei Grad 1 noch eine normale Nahrungsaufnahme möglich ist, bei Grad 2 bei deutlicher Übelkeit nur eine mäßige Nahrungsaufnahme erfolgt und bei Grad 3 eine starke Übelkeit eine Nahrungsaufnahme unmöglich macht (siehe Tabelle 12).

Neben den Organtoxizitäten kann es durch Bestrahlung von Blutbildendem Knochenmark auch zu akuten Blutbild Veränderungen kommen, die ebenfalls nach CTC-Kriterien eingestuft werden (siehe Tabelle 13).

Zu den häufigen Spätnebenwirkungen, die nach den „late effects on normal tissues“-Kriterien ebenfalls in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden (LENT (=“*late effects on normal tissues*“ -SOMA (=“*subjective, objective, management, analytic*“, Rubin et al. 1995), gehören die chronische Xerostomie, chronische Hautveränderungen, Störungen des Geschmacksinnes, das Auftreten eines zervikalen Lymphödems sowie selten auch Fistelbildungen und Osteoradionekrosen.

Das LENT System hat ebenfalls 5 Schweregrade, wobei Grad 0 keine Toxizität beschreibt und Grad 5 „Tod“ oder den totalen Verlust der Organstruktur/-funktion. Bei einigen Nebenwirkungen – wie z.B. den Geschmacksstörungen – werden allerdings nur 2 oder 3 Schweregrade beschrieben. Die Anforderungen an das LENT-SOMA System sind Präzision, einfache Anwendung, leichte Verständlichkeit, Reproduzierbarkeit und das es in aufsteigender Reihenfolge die Schwere der Nebenwirkungen beschreibt. Das SOMA System fasst unter dem Wort ‘Subjective’ die subjektive Beschreibung des Patienten über seine Schmerzsymptomatik zusammen. Sie wird unterteilt in gelegentlich, intermittierend, persistierend und refraktär. Unter dem Wort ‘Objective’ werden die objektiv erfassten Parameter, wie z. B. Gewichtsverlust und Ödeme durch körperliche Untersuchungen, Laborergebnisse oder Bildgebung, beschrieben. Durch das Wort ‘Management’ werden Reversibilität und Behandlungsmöglichkeiten beschrieben. Mit dem Wort ‘Analytic’ wird eine Anforderung an differenziertere und genauere Bildgebung mittels CT und MRT gestellt, welche mit oder anstelle von speziellen Labortests leicht quantifizierbar sind. In der ‘Summary’ können alle Faktoren kurz zusammengefasst werden und damit einen endgültigen Grad der Spättoxizität bilden (Rubin et al. 1995). Das Auftreten von Zweittumoren wird mit den LENT-SOMA Kriterien nicht erfasst (Seegenschmidt et al. 2000).

Eine Xerostomie Grad 1 ist gekennzeichnet durch eine geringe Mundtrockenheit mit zähem Speichel, bei einer Xerostomie Grad 2 kommt es zu einer mäßigen Mundtrockenheit mit sehr zähem Speichel. Während die Xerostomie Grad 3 durch eine komplette Mundtrockenheit eine Flüssigkeitszufuhr bedingt, kommt es bei Grad 4 zu akuten Nekrosen und Ulzera, welche eine parenterale Ernährung notwendig machen (siehe Tabelle 14). Bei den chronischen Hautveränderungen handelt es sich um Pigmentverschiebungen, Dauerepilation, Hautatrophie, Teleangiektasien (Grad 1), subkutane Fibrosen (Grad 2), Narben und Ulzera (Grad 4) (Kaufmann et al. 2007). Der Verlust des Geschmacksinns wird eingeteilt in 2 Schweregrade, wobei Grad 1 eine geringe Veränderung beschreibt und Grad 2 eine deutliche.

1.6. Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm

Maligne Tumoren unterscheiden sich in Bezug auf ihre Strahlensensibilität, was sich insbesondere auch bei der primären Radiochemotherapie inoperabler Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zeigt: Während es bei einigen Patienten zu einer raschen Tumorregression mit kompletter Remission und Heilung der Erkrankung nach Abschluss der Therapie kommt, kommt es bei anderen Patienten nur zu einer langsamen partiellen Remission mit frühem Rezidiv bzw. Progress nach Radiochemotherapie. In seltenen Fällen spricht der Tumor sogar gar nicht auf eine Radiotherapie an, und es kommt schon unter der Behandlung zu einem Tumorprogress. Ebenso unterscheiden sich die Patienten auch im Hinblick auf die Strahlenempfindlichkeit in Bezug auf ihr „Normalgewebe“. Dies manifestiert sich klinisch dadurch, dass einige Patienten starke Akutreaktionen unter der Therapie zeigen, andere hingegen von solchen Akutreaktionen weitestgehend verschont bleiben. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob eine vermehrte Strahlensensitivität des Normalgewebes einzelner Patienten mit dem Tumoransprechen korreliert, ob also ein Patient, der vermehrte Akutreaktionen unter Radiotherapie entwickelt, im Vergleich zu Patienten ohne Akutreaktionen ein besseres Tumoransprechen und somit eine verbesserte Prognose hat. Bisher gibt es zu dieser klinisch interessanten Fragestellung nur wenige Daten in der Literatur.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, zu untersuchen, ob ein solcher Zusammenhang zwischen Akutreaktionen unter Radio(chemo)therapie und Therapieergebnissen in Bezug auf das Überleben und die loko-regionäre Kontrolle auch in unserer Klinik bei - zumeist lokal fortgeschrittenen - inoperablen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

herausgearbeitet werden kann. Dafür wird ein Patientenkollektiv von insgesamt 254 Patienten aus den Jahren 1991 bis 2008 retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden aufgrund eines inoperablen Plattenepithelkarzinoms ohne Fernmetastasen in kurativer Intention in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen radio(chemo)therapiert. Zunächst werden alle zugrunde liegenden Behandlungsparameter wie Tumorstadien, Tumorlokalisationen, Begleiterkrankungen, histopathologische Analyse, Behandlungsmodalität (Art der Radiotherapie, begleitende Chemotherapie), Akut- und Spätreaktionen der Radiotherapie sowie Follow-up (Auftreten eines loko-regionären Rezidivs, Auftreten von Fernmetastasen, Nachbeobachtungszeit, ggf. Todeszeitpunkt/-ursache) retrospektiv für jeden einzelnen Patienten analysiert. In der sich anschließenden statistischen Auswertung werden dann das Gesamtüberleben sowie die loko-regionäre Kontrolle für das Kollektiv berechnet und sowohl uni- als auch multivariat potentielle prognostische Faktoren – wie z.B. Tumorstadien, histopathologisches Grading, Tumorlokalisationen, präradiotherapeutischer Hämoglobinwert, begleitende Chemotherapie - auf ihre Wertigkeit im untersuchten Patientengut analysiert. Hierbei wird insbesondere analysiert, ob in diesem Patientenkollektiv das Auftreten höhergradiger Akutreaktionen unter Radio(chemo)therapie statistisch unabhängig von anderen Faktoren mit der Prognose korreliert werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv / Einschlusskriterien

Das Patientenkollektiv bestand aus 254 Patienten, welche von Januar 1991 bis Oktober 2008, aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich mit einer primären Radio(chemo)therapie in kurativer Absicht in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Einschlusskriterien in die vorliegende Analyse waren Patienten mit einem inoperablen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder Larynx ohne Fernmetastasen, die aufgrund des Allgemeinzustandes vor Therapie einer primären Radio(chemo)therapie in kurativer Intention zugänglich waren.

Die Möglichkeit einer operativen Therapie in kurativer Intention wurde vor der Radiotherapie durch die Abteilung der HNO ausgeschlossen. Dabei war ein Großteil der Patienten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht mehr operabel (z.B. aufgrund einer Infiltration der Arteria Karotis). Einige Patienten wurden aufgrund allgemeiner Kontraindikationen gegen einen operativen Eingriff unter Vollnarkose (wie z.B. einer eingeschränkten Anästhesiefähigkeit aufgrund internistischer Begleiterkrankungen) als nicht operabel eingeschätzt.

Von den Patienten waren 213 männlich und 41 weiblich. Die Altersverteilung lag zwischen 21 und 89 Jahren (Durchschnitt: 58 Jahre). Bei 75 befand sich der Primarius im Bereich der Mundhöhle, bei 116 Patienten im Bereich des Oropharynx, bei 40 Patienten im Bereich des Hypopharynx und bei 23 im Bereich des Larynx.

In der Ausdehnung des Primärtumors wiesen 6 Patienten einen T1, 26 einen T2, 43 einen T3 und 179 einen T4 Tumor auf. Im Kollektiv gab es außerdem 41 Tumoren mit N0-Status, 38 wiesen bei Diagnosestellung einen N1-Status auf, 37 einen N2a-Status, 48 einen N2b-Status, 69 einen N2c-Status und 21 einen N3-Status. Alle Karzinome wurden histologisch als Plattenepithelkarzinome beschrieben. Davon wurden 9 histopathologisch als G1, 208 als G2 und 37 als G3 eingestuft

Die Tumoren wurden gemäß der Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer (UICC / AJCC) eingeteilt (Sobin LH et al. 2002). 9 Patienten wurden demzufolge als UICC II, 23 als UICC III, 202 als UICC IV A und 20 als UICC IV B eingestuft.

Tabelle 15 fasst die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs zusammen.

2.2. Untersuchungen vor Radiotherapie

Vor der Behandlung wurden eine ausführliche Anamnese, eine HNO-Untersuchung (Laryngoskopie, obere Bronchoskopie, Ösophagoskopie und HNO-Endoskopie, welche auch eine Panendoskopie in Vollnarkose beinhaltet) mit Biopsie, eine klinische Untersuchung samt bildgebender Verfahren einschließlich eines Röntgen Thorax und sonographischer Abdominaluntersuchung zum Ausschluss von Fernmetastasen, einer Computertomographie des Kopf-Hals-Bereiches mit Kontrastmittel zur Untersuchung der loko-regionären Tumorausbreitung, eines kompletten Blutbildes und einer biochemische Analyse inklusive Leber- und Nierenparameter und ein EKG durchgeführt.

2.3. Radio(chemo)therapie

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes, in dem die analysierten Patienten behandelt wurden, wurden unterschiedliche Behandlungskonzepte sowohl in Bezug auf die Radiotherapie als auch die begleitende Chemotherapie durchgeführt:

2.4. Radiotherapie

Von März 1991 bis August 1994 (26 Patienten) wurde mit einem hyperfraktioniert-akzeleriertem Radiotherapieschema behandelt. Hierbei wurden 2 Bestrahlungen pro Tag mit einem 6 stündigen Pausenintervall appliziert. Jede Bestrahlung beinhaltete eine Strahlendosis von 2,1Gy (1,25 MV ^{60}CO). Die Gesamtdosis betrug 56,7Gy, die Bestrahlung erfolgte an 4 Tagen pro Woche. Dabei wurde eine Split-Course Radiotherapie angewendet, d.h. nach 2 Wochen Therapie erfolgte eine 2-wöchige Behandlungspause bevor die Radiotherapie in den letzten 2 Wochen komplettiert wurde. Das Zielvolumen der ersten Bestrahlungsfraction pro Tag (morgens) umfasste dabei über lateral opponierende Gegenfelder den Primärtumor und die oberen Halslymphknoten (Photonen). Bei der zweiten Bestrahlung (nachmittags) wurde das Rückenmark ausgeblockt und die hinteren Halslymphknoten mit Elektronen aufgesättigt. Die Energie der Elektronen wurde dabei individuell nach der benötigten Eindringtiefe gewählt. Die Bestrahlung der unteren Halslymphknoten sowie der supraklavikulären Lymphknoten wurde bei jeder Fraktion über ein ventrales Feld dosiert auf 3cm Herdtiefe realisiert. Das Rückenmark wurde mit einer maximalen Dosis von 25,2Gy bestrahlt. Es wurde kein Boost appliziert.

Von September 1995 bis Dezember 1999 wurden 76 Patienten mit einer normofraktionierten Radiotherapie behandelt (5 Tage pro Woche, Dosis pro Fraktion: 2Gy). In einer ersten Etappe erfolgte die Radiotherapie der Primärtumorregion sowie der oberen Halslymphknoten über 2 lateral opponierende Gegenfelder (Photonen) zunächst bis zu einer Gesamtdosis von 36Gy. Anschließend wurde das Rückenmark ausgeblockt und die hinteren Halslymphknoten mit Elektronen aufgesättigt. Die Energie der Elektronen wurde dabei individuell nach der benötigten Eindringtiefe gewählt. Die Bestrahlung der unteren Halslymphknoten sowie der supraclaviculären Lymphknoten wurde jeweils über ein ventrales Feld dosiert auf 3cm Herdtiefe realisiert. Nachdem im Bereich der Primärtumorregion sowie der cervikalen und supraclaviculären Lymphknotenstationen beidseits eine Gesamtdosis von 50Gy erreicht worden war, wurde noch ein Boost auf die Primärtumorregion und makroskopisch befallene Lymphknoten appliziert (20Gy Gesamtdosis mit 2Gy Einzeldosis, 5 Tage pro Woche), so dass in diesem Bereich eine Gesamtdosis von insgesamt 70Gy appliziert wurde. Die Planung der Boostbestrahlung erfolgte CT-basiert 3-D konformal. Die Maximaldosis für das Rückenmark betrug insgesamt 45Gy.

Von Januar 2000 bis Juni 2006 wurden 118 Patienten ebenfalls normofraktioniert bestrahlt (5 Tage pro Woche, Dosis pro Fraktion: 2Gy). Auf der Basis einer CT-basierten, 3-D-konformalen Bestrahlungsplanung wurde zunächst die Primärtumorregion und die cervikalen und supraclaviculären Lymphabflussgebiete beidseits mit einer Dosis von 50Gy bestrahlt. Anschließend wurde noch ein Boost auf die Primärtumorregion und makroskopisch befallene Lymphknoten appliziert (20Gy Gesamtdosis mit 2Gy Einzeldosis, 5 Tage pro Woche), so dass in diesem Bereich eine Gesamtdosis von insgesamt 70Gy appliziert wurde. Die Planung der Boostbestrahlung erfolgte ebenfalls CT-basiert und 3-D konformal. Die Maximaldosis für das Rückenmark betrug insgesamt 45Gy.

Von Juli 2006 bis Oktober 2008 erhielten 34 Patienten ebenfalls eine normofraktionierte Therapie bis zu einer Gesamtdosis von 70Gy wie in der Zeit von Januar 2000 bis Juni 2006 (für die einzelnen Etappen siehe vorheriger Absatz). In diesem Zeitraum wurde jedoch anstatt der 3-D-konformalen Technik eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) für alle Etappen angewandt.

2.5. Begleitende Chemotherapie

Von März 1991 bis August 1994 wurde 17 von 26 Patienten eine begleitende Chemotherapie mit Carboplatin ($50\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche) i. v. vor jeder Bestrahlungsfraction appliziert. Die 9 übrigen Patienten, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, erhielten auf eigenen Wunsch oder aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes keine Chemotherapie.

In den Jahren 1994 (September) bis 2005 (September) bestand das Chemotherapie-Schema aus einer kontinuierlichen i. v. Infusion von 5-FU ($600\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 5 der Radiotherapie) und Mitomycin-C ($10\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an den Tagen 5 und 36 der Radiotherapie). Insgesamt wurden 113 Patienten des Kollektivs in diesem Zeitfenster mit diesem Schema behandelt. 68 Patienten lehnten in dieser Zeitspanne eine begleitende Chemotherapie ab, oder diese konnte aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes der Patienten nicht appliziert werden. Diese 68 Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie.

Von Oktober 2005 bis Oktober 2008 erhielten 35 Patienten mit einer ausreichenden Nierenfunktion (Kreatin-Clearance $> 60\text{ml}/\text{min}$) eine Chemotherapie mit Cisplatin ($6\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an jedem Radiotherapietag). 9 Patienten in diesem Zeitraum erhielten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, einer schlechten Nierenfunktion oder auf eigenen Wunsch hin keine konkomitante Chemotherapie. Nach der Publikation der Studie von Bonner et al. im Jahre 2006, wurden 3 Patienten in diesem Zeitraum mit reduzierter Nierenfunktion anstelle einer begleitenden Chemotherapie mit Cisplatin mit einer begleitenden EGFR-Antikörper-Therapie (Cetuximab, $400\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche eine Woche vor der Radiotherapie [sog. „loading dose“] und $250\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche wöchentlich während der Radiotherapie) therapiert (Bonner et al. 2006).

2.6. Dokumentation der Toxizität

Die Akuttoxizität wurde wöchentlich während der Radiochemotherapie und in jeder zweiten Woche nach Behandlungsende bis zum Abklingen der Akutnebenwirkungen nach den CTC-Kriterien erfasst und in den Krankenakten dokumentiert.

Für die weiteren statistischen Analysen bezüglich einer möglichen Korrelation des Ausmaßes der Akuttoxizität mit der Prognose der Patienten, wurden Organtoxizitäten (Hautreaktion und/oder Mukositis und/oder Dysphagie) \geq Grad 3 als höhergradige Akuttoxizität eingestuft. Akutnebenwirkungen \geq Grad 3 wurden dabei vor Beginn der statistischen Analysen als „cut

off value“ ausgewählt, da ab einer Organtoxizität diesen Grades mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität für die Patienten zu rechnen ist.

2.7. Dokumentation des Therapieerfolges und Follow-up

Im Zeitraum von 3 Monaten nach Abschluss der Radio(chemo)therapie wurde die Remission durch eine klinische HNO-Untersuchung und eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel überprüft und dokumentiert. Eine Komplettremission wurde als Zurückbildung aller makroskopischen Tumormanifestationen definiert. Im Anschluss erfolgten zunächst für mindestens 2 Jahre weiterhin mindestens vierteljährliche HNO-ärztliche Nachsorgeuntersuchungen mit einer klinischen Untersuchung sowie bei Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv einer CT des Kopf-Hals-Bereiches sowie bei Verdacht auf Fernmetastasen mit entsprechenden bildgebenden Maßnahmen. Bei suspekten Befunden wurde eine Biopsie zur histologischen Untersuchung entnommen. Sofern sich 2 Jahre nach Radio(chemo)therapie kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Metastasierung ergeben hatte, wurden die Nachsorgeintervalle verlängert (zunächst ½-jährliche, schließlich jährliche Nachsorgeuntersuchungen). Im Rahmen der Nachsorge erfolgte auch eine Dokumentation der radiogenen Spätreaktionen nach LENT-SOMA.

2.8. Statistik

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde vom Tag der histopathologischen Diagnose an berechnet.

Mittels der Kaplan-Meier Methode (Kaplan und Meier 1958) wurde das Gesamtüberleben sowie die loko-regionäre Kontrolle berechnet. Mögliche prognostische Faktoren (höhergradige akute Organtoxizität sowie Hämatotoxizität unter Radio(chemo)therapie, Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation, T- und N-Stadium, UICC Stadium, histologisches Grading, begleitende Chemotherapie, Chemotherapie Schema (Platin basiert versus nicht Platin-basiert und Technik der Radiotherapie) wurden univariat und multivariat (Cox-Regression) bezüglich ihres Einflusses sowohl auf das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle geprüft. Jeder statistische Test wurde mit einem Signifikanzlevel von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die Berechnung der Kaplan-Meier Kurven erfolgte mittels des Programms

‘Statistica’ (Statsoft Europe GmbH, Hamburg), die weiteren statistischen Analysen wurden mit der freien Software R (Version 2.8, www.r-project.org) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Remission, Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben

Eine komplette Remission nach primärer Radiochemotherapie wurde bei 165 von 254 Patienten dokumentiert (65%). Bei 59 Patienten (23,2%) wurde eine partielle Remission erreicht. 16 Patienten (6,3%) veränderte sich der Befund nicht („stable disease“) und bei 14 Patienten (5,5%) zeigte sich ein Progress während der Therapie. Der Medianwert der Nachbeobachtungszeit betrug 101 Monate (4,1 bis 217 Monate). Am Ende der Studie lebten noch 49 Patienten (19,3%). 205 Patienten (80,7%) verstarben, wovon 139 tumorbedingt verstarben und 66 verstarben intercurrent auf Grund anderer Ursachen (u. a. Komorbidität und Alter). Insgesamt betrug die 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten 25% und 18% (Abbildung 1).

3.2. Loko-regionäre Kontrolle und Auftreten von Fernmetastasen

Zu loko-regionären Rezidiven (Auftreten von Tumormanifestationen loko-regionär nach kompletter Remission oder Progress nach partieller Remission) kam es bei 70 Patienten. Der Medianwert bis zu einem Rezidiv betrug 24,1 Monate (1,3 bis 182,6). Bei 61 Patienten war das initiale Rezidiv alleinig lokal (im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion), bei einem Patienten nur regional (im Bereich des loko-regionären Lymphabflussgebietes) und bei 8 Patienten lokal und regional. Fernmetastasen traten bei 67 Patienten auf (30 Patienten pulmonale Metastasen, 18 Patienten ossäre Metastasen, 15 Patienten hepatische Metastasen und 4 Patienten mediastinale Lymphknotenmetastasen). Zusammenfassend betrug die loko-regionäre Kontrolle nach 3 Jahren 70% und nach 5 Jahren 64% (Abbildung 2).

3.3. Toxizität

Insgesamt wurde die Therapie gut toleriert, weshalb toxizitätsbedingte Modifikationen des Therapieschemas nur selten notwendig waren.

227 von den 254 Patienten (89,4%) erhielten die geplante Gesamtdosis der Radiotherapie. Aufgrund akuter Nebenwirkungen oder mangelnder Compliance, musste die Radiotherapie bei 27 Patienten im Mittel um 28 Gy reduziert werden.

173 Patienten des Kollektivs wurden mit einer simultanen Chemotherapie behandelt. Aufgrund akuter Organtoxizität (Mukositis und/oder Dysphagie und/oder hämatologische Toxizität CTC Grad ≥ 3) wurde die geplante Mitomycin-C-Gabe am 36. Tag bei 7 Patienten nicht appliziert. Aus dem gleichen Grund wurde einem anderen Patienten nur während der ersten Bestrahlungsphase Carboplatin verabreicht und bei 5 Patienten musste die tägliche Applikation von Cisplatin gestoppt werden. Hierbei konnten bei einem Patienten eine Applikation, bei 2 Patienten 6 Applikationen und bei einem Patienten 10 Applikationen nicht durchgeführt werden.

Zu einer akuten Organtoxizität kam es wie folgt: 250 von 254 Patienten entwickelten eine Mukositis während der Radiochemotherapie (78 Patienten Grad 1, 123 Patienten Grad 2, 49 Patienten Grad 3). Eine akute Hautreaktion entwickelte sich bei 251 Patienten (95 Patienten Grad 1, 141 Patienten Grad 2, 15 Patienten Grad 3). Bei 186 Patienten kam es zu einer Dysphagie (101 Patienten Grad 1, 69 Patienten Grad 2, 16 Patienten Grad 3). 52 Patienten entwickelten Übelkeit (37 Patienten Grad 1, 15 Patienten Grad 2). Zusammenfassend entwickelten 68 Patienten eine höhergradige Organtoxizität CTC Grad ≥ 3 .

Eine Hämatotoxizität trat wie folgt auf: Anämie Grad 1 bei 42 Patienten, eine Anämie Grad 2 bei 55 Patienten und eine Anämie Grad 3 bei 10 Patienten. Eine Leukopenie Grad 1 entwickelten 42 Patienten, 41 Patienten eine Leukopenie Grad 2, 22 Patienten eine Leukopenie Grad 3 und 3 Patienten eine Leukopenie Grad 4. Eine Thrombozytopenie Grad 1 wurde bei 19 Patienten beobachtet, eine Thrombozytopenie Grad 2 bei 19 Patienten und eine Thrombozytopenie Grad 3 bei 1 Patienten des Kollektivs.

Die chronische Toxizität wurde bei den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen wie folgt dokumentiert: Bei 249 Patienten kam es zu einer Xerostomie, wobei bei 159 Patienten eine Xerostomie Grad 1, bei 60 Patienten eine Xerostomie Grad 2 und bei 30 Patienten eine Xerostomie Grad 3 diagnostiziert wurde. 42 Patienten entwickelten eine Heiserkeit (37 Patienten Grad 1, 5 Patienten Grad 2) und 24 einen Geschmacksverlust (31 Patienten Grad 1, 3 Patienten Grad 2). Eine subkutane Fibrose Grad 2 trat bei 2 Patienten auf und 28 Patienten mussten aufgrund eines Lymphödems Grad 2 behandelt werden. Eine Osteoradionekrose (Grad 4) trat bei 3 Patienten an der Mandibula auf, und 7 Patienten entwickelten eine Fistel im seitlichen Halsbereich. Eine Übersicht über die beobachteten Akut- und Spättoxizitäten liefert Tabelle 16.

3.4. Einfluss von höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose

Die Patienten, bei denen eine höhergradige akute Organtoxizität CTC Grad ≥ 3 in Form von Mukositis und/oder Hautreaktion und/oder Dysphagie auftrat, hatten eine bessere 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate (44% vs. 9 %, $p < 0,0001$) und loko-regionäre Kontrolle (74% vs. 59%, $p = 0,03$) als Patienten ohne (Abbildungen 3 und 4). Durch multivariate Analysen konnte gezeigt werden, dass die statistisch signifikante Korrelation zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität und Gesamtüberleben im untersuchten Kollektiv statistisch unabhängig von anderen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation, T- und N-Stadium, UICC-Stadium, histopathologischem Grading, Hämatotoxizität, präradiotherapeutischer Hämoglobinwert, begleitender Chemotherapie/Art der Chemotherapie oder die Radiotherapietechnik war ($p < 0,0001$). Bezüglich der loko-regionären Kontrolle ergab die multivariate Analyse allerdings lediglich einen Trend ($p = 0,07$). Des Weiteren zeigten detailliertere Analysen, dass der Faktor Mukositis dabei die größte Auswirkung hat ($p < 0,0001$) (Tabellen 17 und 18, Abbildungen 5 und 6).

3.5. Weitere Prognostische Faktoren

Weitere uni- und multivariate Analysen der Subgruppen zeigten, dass Patienten mit Larynxkarzinomen als Primärtumorlokalisation mit 37% ($p = 0,02$) eine signifikant bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu den anderen Primärtumorlokalisationen hatten ($p = 0,02$ in univariater und $p = 0,03$ in multivariater Analyse). Bei Hypopharynxkarzinomen lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 23% und bei Oropharynx- bzw. Mundhöhlenkarzinomen bei 15%. Patienten mit Larynxkarzinomen zeigten auch einen Trend für eine bessere 5 Jahres-loko-regionäre Kontrolle mit 87%, verglichen mit 66% bei Karzinomen des Hypopharynx, 61% beim Karzinom der Mundhöhle und 58% beim Oropharynxkarzinom ($p = 0,13$). In den Abbildungen 7 und 8 wird dies in Bezug auf das Gesamtüberleben und die loko-regionäre Kontrolle dargestellt.

Des Weiteren zeigte sich eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, welche mit einer kombinierten Radiochemotherapie (20%) behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, welche mit einer alleinigen Radiotherapie (13%) behandelt wurden ($p = 0,02$ in univariater und $p = 0,03$ in multivariater Analyse). Die Abbildungen 9 und 10 stellen das Gesamtüberleben sowie die loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der begleitenden Chemotherapie dar

(ja/nein). Patienten, welche eine Platin-basierte (Cis- oder Carboplatin) begleitende Chemotherapie erhielten, zeigten außerdem einen Trend für eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich mit anderen Chemotherapieschemata (26% vs. 19%, $p=0,09$, Abbildung 11), für die loko-regionäre Kontrolle konnte ein solcher Trend allerdings nicht nachgewiesen werden (Abbildung 12).

Zusätzlich zeigte das histologische Grading in dieser Studie einen statistisch signifikanten Effekt auf die loko-regionäre Kontrolle: Diese betrug nach 5 Jahren betrug bei Grad 1 100%, bei Grad 2 67% und bei Grad 3 34% ($p= 0,006$ und $p= 0,02$ in uni- bzw. multivariater Analyse).

Im Gegensatz dazu ergaben die Analysen der Subgruppen Geschlecht, Alter, T- und N-Stadium, UICC-Stadium, Hämatoxizität, prätherapeutischer Hämoglobin-Level und Radiotherapietechnik keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate oder die loko-regionäre Kontrolle. Dies kann eventuell durch eine zu kleine Fallzahl in den verschiedenen Untergruppen erklärt werden.

Die Tabellen 18 und 19 fassen alle Parameter und p-Werte der uni- und multivariaten Analysen in Bezug auf die 5 Jahres-Überlebensrate und die loko-regionäre Kontrolle zusammen.

4. Diskussion

4.1. Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität als prognostisch günstiger Faktor

Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die Hypothese, dass eine höhergradige Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie als positiver prognostischer Marker zu werten ist. Sie zeigt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität unter primärer Radio(chemo)therapie eines inoperablen Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich und der Gesamtüberlebensrate bzw. der loko-regionären Kontrolle. In der Gruppe der Patienten mit höhergradiger akuter Organtoxizität betrug die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate 44%, in der Gruppe ohne höhergradige Nebenwirkungen betrug diese 9 %. Die loko-regionäre Kontrolle war bei den Patienten mit höhergradiger Organtoxizität ebenfalls signifikant besser (74% vs. 59%).

Multivariate Analysen haben gezeigt, dass dieser Effekt zumindest im untersuchten Kollektiv statistisch unabhängig von möglichen Einflüssen anderer Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation, T- oder N-Stadium, UICC-Stadium, histologischem Grading, Durchführung/Art einer begleitenden Chemotherapie, Schema der begleitenden Chemotherapie, Hämatotoxizität oder Technik der Radiotherapie ist..

Da es sich jedoch bei dieser Arbeit aufgrund des langen Analysezeitraumes und dadurch bedingter unterschiedlicher Therapieschemata um ein relativ inhomogenes Kollektiv handelt, kann ein statistischer Bias vorhanden sein, so dass trotz der Signifikanz in der multivariaten Analyse ein Einfluss anderer Faktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Dennoch werden die Ergebnisse dieser Arbeit und die Hypothese, dass eine durch die Therapie verursachte Toxizität ein prognostischer Marker onkologischer Therapie sein kann, durch vorausgegangene Studienergebnisse wie folgt gestützt:

Bonner et al. zeigten 2005 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren, welche in kurativer Intention mit einer Kombination aus Radiotherapie und dem EGFR-Antikörper Cetuximab behandelt wurden, dass Patienten mit einer höhergradigen akuten toxischen Hautreaktion eine bessere Prognose hatten als Patienten ohne diese Reaktionen. An dieser randomisierten Studie, welche die alleinige Radiotherapie der kombinierten Radiotherapie mit Cetuximab gegenüberstellte, nahmen von April 1999 bis März 2002 insgesamt 424 Patienten teil. Von diesen erhielten 211 Patienten eine kombinierte Radiotherapie mit Cetuximab. 208 dieser 211 Patienten waren letztlich evaluierbar. Die Patienten wurden nach geringer

Hauttoxizität (Grad 0-1) und höhergradiger toxischer Hautreaktion (Hauttoxizitätsgrad > 1) in zwei Gruppen eingeteilt. 76 Patienten gehörten der zuerst genannten Gruppe an und 132 der nachfolgenden. Die Gruppe mit der höhergradigen Toxizität zeigte hierbei eine signifikant höhere 3-Jahres-Überlebensrate mit 64,9% (mediane Überlebensrate 56,7 %) im Vergleich zu 42,4% in der anderen Gruppe (mediane Überlebensrate 24,4%).

In einer weiteren Studie verglichen Cuzick et al. (2008) weibliche Patienten, welche aufgrund eines hormonsensitiven Mammakarzinoms adjuvant mit Tamoxifen oder Anastozol behandelt wurden und bei denen einige Patientinnen Nebenwirkungen in Form von vasomotorischen Störungen und Gelenkbeschwerden erlitten. Es wurde eine doppelblinde klinische Studie durchgeführt. Es handelte sich um ein Patientenkollektiv von 9366 Patientinnen, welche postmenopausal an einem histologisch gesicherten Mammakarzinom erkrankten. 3125 Patientinnen wurden mit einer täglichen Dosis von 1 mg Anastozol behandelt, 3116 mit einer täglichen Dosis von 20 mg Tamoxifen und 3125 mit einer Kombination der beiden Pharmazeutika. Als Nebenwirkungen wurden unter dem Begriff 'vasomotorische Symptome' Hitzewallungen, Nachtschweiß und Kaltschweißigkeit zusammengefasst. Als Gelenkbeschwerden wurden Gelenkschmerzen, Arthritiden, Arthrose und Störungen der Gelenkfunktion definiert. Diese traten meist zeitnah zum Therapiebeginn auf. Es wurden alle Symptome, welche in den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Wiedervorstellung fielen, nach 3 Monaten erfasst. Symptome, welche danach auftraten, fanden keinen Eingang in die Studie. Schließlich wurden alle Patientinnen aus der Studie herausgenommen, bei denen ein hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom vorlag. Außerdem führten schon vorbestehende vasomotorische Beschwerden oder Gelenkbeschwerden zum Ausschluss aus der Studie. In der Anastozol-Gruppe entwickelten 34,4 % der Patientinnen vasomotorische Symptome und 33,8 % Gelenkbeschwerden. 40,1 % der Patientinnen entwickelten in der Tamoxifen-Gruppe vasomotorische Symptome und 29,0 % Gelenkbeschwerden. Mit leichtem Übergewicht der Tamoxifen-Gruppe bei den vasomotorischen Symptomen und der Anastozol-Gruppe bei den Gelenkbeschwerden, entwickelten insgesamt 55 % des Gesamtkollektivs Nebenwirkungen. Bei den so neu entstandenen zwei Übergruppen mit Nebenwirkungen und ohne Nebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zu Gunsten der Gruppe mit Nebenwirkungen. In der Gruppe, in welcher beide Symptome auftraten, war die Rezidivrate nach 9 Jahren um 8 %, in der Gruppe, welche nur Gelenkbeschwerden hatte, um 10 % und in der Gruppe mit lediglich vasomotorischen Nebenwirkungen um 6 % geringer als in der Gruppe ohne Nebenwirkungen.

Kuhn et al. untersuchte 1998 in seiner Studie, ob es einen Zusammenhang zwischen Akutreaktionen unter adjuvanter Radiotherapie bei mastektomierten Patientinnen und der Rezidivrate besteht. Das Kollektiv bestand aus 194 Patientinnen, welche von 1984 bis 1991 nach einer Mastektomie aufgrund eines Karzinoms der Mamma in der Abteilung Strahlentherapie der Martin Luther Universitätsklinik Halle-Wittenberg postoperativ bestrahlt wurden. Die Patientinnen wurden wöchentlich untersucht. Strahleninduzierte Hautreaktionen wurden dabei in milde, moderate und schwere Erytheme eingeteilt. Wenn es zu einer Pneumonitis und/oder einer Dysphagie kam, wurden diese in klinisch symptomatisch oder asymptomatisch bzw. bildgebend (Pneumonitis) sichtbar oder nicht sichtbar eingeteilt. Es wurde auch ein Differentialblutbild erstellt. Von den 194 Patientinnen kam es bei 98 (58%) zu einem milden, bei 53 (27%) zu einem moderaten und bei 43 (22%) zu einem schweren Erythem. Bei 13 Patientinnen (7%) kam es zu einer asymptomatischen Pneumonitis und bei 26 (13%) zu einer symptomatischen Pneumonitis. Es stellte sich heraus, dass bei Patientinnen, welche schwere Hauterytheme oder milde bzw. moderate Erytheme, die aber mit einer Ösophagitis bzw. einer Pneumonitis (symptomatisch und asymptomatisch) einhergingen, weniger Rezidive in einem Zeitraum von 5 Jahren entwickelten als Patientinnen ohne diese Symptome (0% vs. 7%, $p=0,055$).

In der Studie von Wolff et al. 2009 wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität während präoperativer Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome und histopathologisch kompletter Tumorregression nach totaler mesorektaler Exzision gibt. Dies wurde an einem Kollektiv von 120 Patienten, wovon 39 an einem Karzinom des Rektums im UICC-Stadium II und 81 an einem Karzinom des Rektums im UICC-Stadium III erkrankt waren, untersucht. Die präoperative Therapie dieser multimodalen Behandlung bestand aus einer normofraktionierten Bestrahlung mit 50,4 Gy und einer Applikation von entweder 2 Zyklen 5-FU oder 2 Zyklen 5-FU und Oxaliplatin. Eine akute Organtoxizität (CTC Grad ≥ 2) in Form von Enteritis, Proktitis oder Zystitis wurde als höhergradig eingestuft. Insgesamt kam es bei 35 Patienten zu einer akuten Organtoxizität ≥ 2 nach CTC. In dieser Gruppe erreichten 26 % der Patienten eine komplette Tumorregression. In der Gruppe ohne eine akute Organtoxizität (CTC-Grad <2) wurde hingegen nur bei 9 % ($p=0,04$) eine komplette Tumorregression erreicht.

In einer weiteren Studie von Wolff 2010 wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität, aufgrund einer primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen, und einer höheren 5-Jahres Überlebensrate gibt. Das Kollektiv bestehend aus 72 Patienten, von welchen 10 an einem Analkarzinom im UICC-Stadium I, 28 an einem

UICC-Stadium II, 11 an einem Analkarzinom im UICC-Stadium IIIA und 13 an einem Analkarzinom im UICC-Stadium IIIB, erkrankt waren. Alle Patienten wurden mit einer normofraktionierten Bestrahlung, welche das ganze Becken inklusive der iliakalen und inguinalen Lymphknoten erfasste, therapiert. Die Gesamtdosis betrug 50,4 Gy. Die begleitende Chemotherapie wurde in Form von 2 Zyklen 5-FU und Mitomycin C appliziert. Die während der Therapie aufgetretene akute Organtoxizität (Hautreaktion und/oder Proktitis/Enteritis und/oder Cystitis) wurde wöchentlich erfasst und ab einem CTC-Grad ≥ 3 als hochgradig eingestuft. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität auch eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate und eine signifikant höhere loko-regionäre Kontrolle hatten. Bei Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 97 %, bei den Patienten ohne eine höhergradige Organtoxizität, während der Therapie, lag diese lediglich bei 30 % ($p=0,01$). Die loko-regionären Kontrolle lag ebenfalls bei 97 % bei den Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität und bei 30 % in der Gruppe der Patienten ohne eine höhergradige Organtoxizität, während der Therapie ($p=0,03$).

4.2. Therapieergebnisse der primären Radio(chemo)therapie inoperabler Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich und Stellenwert der begleitenden Chemotherapie

Zusammenfassend zeigen die Daten dieser Arbeit eine 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 25% und 18% und eine loko-regionäre Kontrollrate von 70% und 64% nach 3 bzw. 5 Jahren in einem medianen Follow-up von 101 Monaten. Vor dem Hintergrund, dass 87,4% der Patienten in dieser Arbeit ein lokal weit fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen (UICC Stadien IV A/B), sind unsere Ergebnisse mit der Literatur vergleichbar, in der 5-Jahresüberlebens- bzw. loko-regionäre Kontrollraten von 24 bis 41% bzw. 31 bis 67% beschrieben werden, (Suntharalingam et al. 2001, Drobowsky et al. 2000, Adelstein und Leblanc 2006)vergleichbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zudem, dass durch eine begleitende Chemotherapie parallel zur Radiatio die Prognose der Patienten verbessert werden kann. Seit Ende der 90er Jahre haben bereits mehrere randomisierte Studien (Brizel et al. 1998; Wendt et al. 1998; Calais et al. 1999; Jeremic et al 2000; Drobowsky und Naude 2000; Budach V et al. 2000) gezeigt, dass durch eine begleitende Chemotherapie die Prognose dieser Patienten sowohl im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert werden

können. Nachdem dieser Zusammenhang in mehreren Metaanalysen bestätigt wurde (Forastiere und Trotti 1999 Budach W et al. 2006; Laskar et al. 2006; Pignon et al. 2009), ist die konkomitante Radiochemotherapie in der primären Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore als Standard anzusehen. Das optimale Chemotherapie-Schema ist noch nicht bekannt. Es werden vor allem Cisplatin- (Wendt et al. 1998; Brizel et al. 1998; Jeremic et al. 2000; Wollf et al. 2008), Carboplatin- (Calais et al. 1999; Staar et al. 2000; Suntharalingam et al. 2001), 5-FU- (Budach V et al 2000; Calais et al. 1999) und Mitomycin-haltige (Dobrowsky und Naude 2000) Schemata als Einzelsubstanzen (Dobrowsky und Naude 2000) oder auch in Kombination (Budach V et al. 2000 Wendt et al. 1998) angewendet. Bisher zeigen die Ergebnisse allerdings, dass Platin-haltige Schemata die beste Wirksamkeit besitzen (Bourhis et al. 2007; Huguenin et al. 2004). Einen Hinweis darauf geben auch die Ergebnisse dieser Arbeit, da Patienten, welche eine Platin-basierte (Cis- oder Carboplatin) begleitende Chemotherapie erhielten, einen Trend für eine höhere 5 Jahres-Überlebensrate im Vergleich mit anderen Chemotherapieschemata zeigten. Abschließende randomisierte Vergleiche stehen jedoch aus. Des Weiteren zeigen verschiedene Studien, dass sich die Rate der Fernmetastasen bei einer kombinierten Radiochemotherapie, im Gegensatz zu einer alleinigen Radiotherapie, verringert (Dobrowsky und Naude 2000; Jeremic et al. 2000). Neben den klassischen Chemotherapeutika ist auch eine begleitende Therapie mit dem EGFR-Antagonisten Cetuximab geeignet, die Therapieergebnisse der primären Radiotherapie zu verbessern (Bonner et al. 2006). Ob eine Kombination aus klassischer Chemotherapie und Cetuximab parallel zur Bestrahlung die Therapieergebnisse bei akzeptabler Verträglichkeit weiter verbessern kann, ist gegenwärtig Bestandteil klinischer Studien und bleibt abzuwarten.

4.3. Analyse weiterer möglicher prognostischer Faktoren

Neben der höhergradigen Organtoxizität (siehe Kapitel 4.1) wurden im Rahmen dieser Arbeit auch die folgenden Faktoren in Bezug auf eine mögliche Korrelation mit der Prognose der Patienten untersucht: Primärtumorlokalisation, histopathologisches Grading, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Geschlecht, Alter, Hämatotoxizität und prätherapeutischer Hämoglobin Level sowie Radiotherapietechnik.

Neben dem positiven Effekt der begleitenden Chemotherapie und der prognostischen Wertigkeit höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemotherapie) im untersuchten Patientenkollektiv zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit auch, dass Patienten mit einem Karzinom des Larynx als Primärtumormanifestation ein besseres Gesamtüberleben haben, als

Patienten mit einem Karzinom in anderen HNO-Bereichen. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (De Schreyver 1992, Forastier et al. 2003) und unterstützt die Hypothese, dass der Drainagebereich des Larynx einen positiven Effekt auf die Rezidivrate und damit eine bessere Prognose hat, (Boenninhaus und Lenarz 2005; Grau et al. 2003), da das Karzinom des Larynx im Vergleich zu den anderen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich aufgrund des Lymphabflusses relativ selten früh mit Lymphknotenmetastasen einhergeht.

Das histologische Grading stellte sich im untersuchten Kollektiv ebenfalls als ein prognostischer Faktor in Bezug auf die loko-regionäre Tumorkontrolle heraus. Dies wurde u. a. auch schon 1997 von Rube et al. postuliert. In dieser Studie betragen die 5-Jahres Kontrollraten im Stadium G1 74% im Gegensatz zu 37,1% in den Stadien G >2 (Rube et al. 1997; Zätterström 1991).

Das T-Stadium wird in anderen Studien als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die Überlebensrate (Rube et al. 1997; Adelstein und Leblanc 2006; Guntinas-Lichius et al. 2009) als auch auf die loko-regionäre Kontrolle beschrieben (Colasanto et al. 2004, Adelstein und Leblanc 2006). Ebenso waren der N-Status und das UICC-Stadium in vorausgegangen Studien als prognostisch signifikante Faktoren beschrieben worden. In der Studie von Fang et al. 2003 war die mediane Überlebensrate von Patienten mit einem N-Status < N2 deutlich im Vergleich zu Patienten mit einem N-Status > N2 ($p=0,009$). Das gleiche traf auf das UICC-Stadium zu, bei einem UICC-Stadium > 3 verschlechterte sich die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu kleineren Tumorstadien signifikant ($p=0,008$). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Einfluss des T-, N- oder UICC-Stadiums herausgearbeitet werden konnte, kann eventuell mit der zu geringen Patientenzahl in einigen Subgruppen in Zusammenhang stehen.

Das Alter und das Geschlecht waren in dieser Studie ebenfalls keine statistisch signifikanten prognostischen Faktoren. Bezüglich des Alters sind die Angaben in der Literatur uneinheitlich: Ein niedriges Alter bei Diagnosestellung wurde in einigen Studien als negativer prognostischer Faktor bezeichnet, da Veness 1999 zeigen konnte, dass erkrankte Patienten unter 40 Jahre bei Diagnosestellung eine schlechtere Prognose haben als Patienten über 40 Jahre (Veness 1999). Dieses wurde aber nicht durch weitere Studien gestützt. In verschiedenen nachfolgenden Studien zeigte sich, dass – im Gegensatz zu Veness (1999) – jüngere (Suntharalingam et al. 2001; Baatenburg de Jong et al. 2001; Scully und Bagan 2007) und weibliche Patienten (Baatenburg de Jong et al. 2001) eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen. Die Studie von Baatenburg de Jong zeigte dies an einem Kollektiv von 1396 Patienten, welche an einem Karzinom im HNO-Bereich erkrankt waren. Hiervon

waren 1105 männlich und 291 weiblich. 188 der Patienten waren < 50 Jahre, 371 zwischen 50 und 59 Jahre, 436 zwischen 60 und 69 und 401 > 70 Jahre alt. Die 5 Jahresüberlebensrate bei den < 50 Jährigen betrug 65%, bei den 50-59 Jährigen 58%, bei den 60-69 Jährigen 52% und bei den > 70 Jährigen 39%. Bei den männlichen Patienten betrug sie 45%, bei den weiblichen hingegen 54%.

Der präradiotherapeutische Hämoglobinlevel wurde in einer Studie von Christiansen et al. (2004) als statistisch signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die loko-regionäre Tumorkontrolle bei Patienten nach primärer Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore identifiziert ($p=0,03$). Auch dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht herausgearbeitet werden. Ebenso fand sich kein Einfluss der Hämatotoxizität unter Radio(chemo)therapie oder der Radiotherapietechnik. Möglicherweise spielen auch hier zu geringe Fallzahlen in einzelnen Untergruppen eine Rolle.

4.4. Ausblick

Durch Verbesserung der multimodalen Therapie konnte die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die mit primärer Radio(chemo)therapie behandelt werden, in den letzten Jahren und Jahrzehnten verbessert werden. (Al Sarraf 2002; Carvalho et al. 2005; Simon und Plinkert 2008). Die Behandlung mit einer simultanen Radiochemotherapie mit platinhaltigen Zytostatika hat dazu entscheidend beigetragen, ebenso die Anwendung moderner Pharmazeutika, wie zuletzt die des EGFR Antikörpers (Bonner et al 2006).

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte Korrelation zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose der Patienten kann eventuell zukünftig dazu genutzt werden, die Therapie solcher Patienten individueller zu gestalten. So wäre es denkbar, dass Patienten ohne Toxizität eine zusätzliche Dosiserhöhung der Radio(chemo)therapie erhalten. Umgekehrt reicht bei Patienten, die bereits früh eine höhergradige Toxizität entwickeln, vielleicht auch eine geringere Strahlendosis bereits zur Eliminierung des Tumors aus. Vor Einbringen solcher individuell adaptierter Therapieschemata in die Klinik muss der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose der Patienten selbstverständlich in prospektiven Studien bewiesen werden. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse können nur ein Hinweis sein und sollen dazu anregen, auf diesem Gebiet – auch im Bereich anderer Tumorentitäten – klinisch und auch experimentell weiter zu forschen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 254 Patienten retrospektiv untersucht, welche von 1991 bis 2008 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Göttingen aufgrund eines – zumeist lokal fortgeschrittenen - Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) kurativ, mittels primärer Radio(chemo)therapie, behandelt wurden. Es wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität (Hautreaktion und/oder Mukositis und/oder Dysphagie CTC-Grad ≥ 3) unter Radio(chemo)therapie und der Prognose der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die loko-regionäre Tumorkontrolle gibt. Die Daten dieser Studie legen die Vermutung nahe, dass Normalgewebe und Tumorgewebe sich in Bezug auf das Ansprechen auf eine Radio(chemo)therapie ähnlich verhalten: Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit höhergradigen Akutreaktionen 44% im Vergleich zu 9% bei Patienten ohne höhergradige Organnebenwirkungen. Auch die loko-regionäre Tumorkontrolle war in der Subgruppe mit höhergradiger Organtoxizität höher (74% vs. 59%). Multivariate Analysen zeigten, dass im untersuchten Kollektiv der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität und der Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben statistisch unabhängig von anderen im Rahmen dieser Arbeit analysierten möglichen prognostischen Faktoren – wie z.B. Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation, T- und N-Stadium, UICC-Stadium, histopathologischem Grading, Hämatoxizität, prätherapeutischer Hämoglobinwert, begleitender Chemotherapie/Art der Chemotherapie oder die Radiotherapietechnik - war ($p < 0,0001$). Dies zeigt, dass – zumindest im untersuchten Kollektiv – eine höhergradige akute Organtoxizität bei primärer Radio(chemo)therapie bei Patienten mit inoperablen HNO-Tumoren als positiver prognostischer Faktor zu werten ist. Weitere signifikante Faktoren prognostische Faktoren waren die Primärtumorlokalisation (Larynxkarzinome hatten eine bessere Prognose), das histologische Grading und die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie (dabei zeigte die Anwendung Platin-basierter Schemata eine Tendenz zu einem besseren 'Outcome' im Vergleich zu anderen Chemotherapieschemata).

Die weiteren analysierten Faktoren (Geschlecht, Alter, T-,N-, UICC-Stadium, Hämatoxizität, prätherapeutisches Hämoglobinlevel und die Bestrahlungstechnik) hatten im untersuchten Kollektiv keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose, was möglicherweise an zu geringen Fallzahlen in einzelnen Subgruppen des Kollektivs liegt.

Da es sich bei dieser Arbeit zum einen um eine retrospektive Analyse handelt und zum anderen aufgrund des langen Analysezeitraumes und dadurch bedingter unterschiedlicher Therapieschemata ein relativ inhomogenes Kollektiv untersucht wurde, kann ein statistischer Bias vorhanden sein, so dass bezüglich des Zusammenhanges zwischen höhergradiger Organtoxizität und des Gesamtüberlebens trotz der Signifikanz in der multivariaten Analyse ein Einfluss anderer Faktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose der Patienten muss daher selbstverständlich in prospektiven Studien bewiesen werden. Sollte sich der Zusammenhang zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und der Prognose der Patienten auch in prospektiven klinischen Studien zeigen, wäre das Auftreten von Toxizität zukünftig eventuell eine Möglichkeit, die Therapie in ihrer Intensität individuell anzupassen.

6. Tabellen

Tabelle 1: T-Stadien der Tumoren von Lippe, Mundhöhle und Oropharynx

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumorgröße liegt bei maximal 2 cm in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumorgröße liegt bei mindestens 2 cm aber nicht bei mehr als 4 cm
T3	Tumorgröße mit mehr als 4 cm Ausdehnung
T4	Tumor mit Ausdehnung auf Nachbarstrukturen (Tiefeninfiltration)

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 2: T-Stadien der Tumoren des Hypopharynx

T1	Tumor beschränkt sich auf einen Bezirk (Sin. piriformis, Postkrikoidregion, Hypopharynxhinterwand)
T2	Tumor ausgedehnt auf mehrere Bezirke oder Nachbarbezirk ohne Fixation an die Umgebung
T3	Tumor ausgedehnt auf mehrere Bezirke oder Nachbarbezirke mit Fixation an die Umgebung (Larynx, oberer Ösophagus, Oropharynx)
T4	Tumor mit Überschreiten des Hypopharynx und massivem Tumoreinbruch in die Umgebung (Larynx, Halsweichteile und andere Nachbarorgane)

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 3: T-Stadien der Tumoren der Glottis

T1	Tumor ist auf die Stimmlippe begrenzt, mit normaler Beweglichkeit
T1a	Tumor ist auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumor befällt beide Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf einen oder beide Nachbarbezirke aus und schränkt die Stimmlippenbeweglichkeit ein
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, die Stimmlippen sind fixiert und/oder Invasion des Postkrikoidbezirkes, präepiglottischen Gewebes, paraglottischen Raumes
T4a und T4b	stimmen mit der Einteilung des supraglottischen Karzinoms überein.

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 4: T-Stadien der Tumoren der Supraglottis

T1	Tumor ist auf einen Unterbezirk der Supraglottis beschränkt und die Stimmlippen sind frei beweglich
T2	Tumor infiltriert mehr einen und einen weiteren benachbarten Bereich der Supraglottis
T3	Tumor ist entweder auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation, oder (selten auch und) infiltriert den Postkrikoidbezirk oder präepiglottisches Gewebe.
T4a	Tumor infiltriert durch Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Larynx aus
T4b	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A.carotis interna

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 5: T-Stadium der Tumoren der Subglottis

T1	Tumor auf Subglottis begrenzt
T2	Tumor breitet sich auf Stimmlippen aus mit oder ohne Bewegungseinschränkung
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation
T4a und b	sind wie beim supraglottischen Karzinom definiert

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Lymphknotenmetastasen bei HNO-Tumoren

N0	Keine Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	in einem ipsilateralen Lymphknoten mit einer maximalen Größe von 3 cm
N2a	Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten mit einer Größe zwischen 3 bis 6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten mit einer maximalen Größe von 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten mit einer maximalen Größe von 6 cm
N3	Metastasen mit einer Größe von mehr als 6 cm

(Wittekind et al. 2005)

Tabelle 7: Grading von Tumoren

Gx	nicht bestimmbar, da Staging bzw. Material unvollständig
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

(Böcker et al. 2008)

Tabelle 8, UICC-Stadien

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I a	T1	N0	M0
Stadium I b	T2	N0	M0
Stadium II a	T3	N0	M0
Stadium II b	T4	N0	M0
Stadium III a	Jedes T	N1	M0
Stadium III b	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

(Sinn et al. 2003, Seite 1)

Tabelle 9: Schweregradeinteilung der Mukositis nach CTC

Grad 1	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
Grad 2	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödem oder Erosionen, feste Nahrung möglich
Grad 3	Stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, flüssige Nahrung möglich
Grad 4	Enterale oder parenterale Ernährung nötig

(Sinn et al. 2003, Seite 17)

Tabelle 10: Schweregradeinteilung der Hautreaktion/ Epitheliolysen nach CTC

Grad 1	Rötung bzw.: Erythem, reduzierte Schweißsekretion (leicht)
Grad 2	Trockene Epitheliolysen, mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig (deutlich)
Grad 3	Feuchte Epitheliolysen, starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig (stark)
Grad 4	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie nötig (lebensbedrohlich)

(Sinn et al. 2003, Seite 16)

Tabelle 11: Schweregradeinteilung der Dysphagie nach CTC

Grad 1	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
Grad 2	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen oder mäßige Dysphagie, keine Analgetika nötig
Grad 3	Stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera, keine feste Nahrungsaufnahme möglich, Analgetika nötig
Grad 4	Kompletter Verschluss oder Perforation, parenterale oder enterale Ernährung nötig

(Sinn et al. 2003, Seite 16)

Tabelle 12, Schweregradeinteilung der Übelkeit nach CTC

Grad 1	Gering, normale Nahrungsaufnahme möglich
Grad 2	Mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert
Grad 3	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich

(Sinn et al. 2003, Seite 15)

Tabelle 13: Schweregradeinteilung der Hämotoxizität nach CTC

	Gering/leicht	Mäßig/deutlich	Stark/ausgeprägt	Lebensbedrohlich
Hämoglobin (g/100ml)	10-10,9	8-9,9	6,5-7,9	Unter 6,5
Leukozyten (x 10 hoch 9 /l)	3-3,9	2-2,9	1-1,9	Unter 1
Thrombozyten (x 10 hoch 9 /l)	75-99,9	50-74	25-49,9	Unter 25

(Sinn et al. 2003, Seite 13)

Tabelle 14, Schweregradeinteilung der Xerostomie nach CTC

Grad 1	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich
Grad 2	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich
Grad 3	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig
Grad 4	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung/PEG

(Sinn et al. 2003, Seite 17)

Table 15, Patientendaten vor Therapiebeginn

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%)
Geschlecht	
Männlich	213 (84)
Weiblich	41 (16)
Tumorlokalisation	
Mundhöhle	75 (29.5)
Oropharynx	116 (45.7)
Hypopharynx	40 (15.7)
Larynx	23 (9.1)
UICC-Stadium	
II	9 (3.5)
III	23 (9.1)
IVA/B	202/20(87.4)
T-Stadium	
1	6 (2.4)
2	26 (10.2)
3	43 (16.9)
4	179 (70.5)
N-Stadium	
0	41 (16.1)
1	38 (15.0)
2	154 (60.6)
3	21 (8.3)
Histologisches Grading	
1	9 (3.5)
2	208 (81.9)
3	37 (14.6)
Hämoglobin Level vor Therapiebeginn	
≥13.5	139 (54.7)
<13.5	115 (45.3)

Tabelle 16: Zusammenfassung der akuten und chronischen Toxizitäten unter bzw. nach Radiochemotherapie nach CTC () bzw. LENT-SOMA ()

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3 49	Grad 4
Mukositis (CTC)	4 (1,6%)	78 (30,7%)	123 (48,4%)	(19,3%)	-
Hautreaktion (CTC)	3 (1,2%)	95 (37,4%)	141 (55,5%)	15 (5,9%)	-
Übelkeit (CTC)	202 (79,5%)	37 (14,6%)	15 (5,9%)	-	-
Dysphagie (CTC)	68 (26,8%)	101 (39,8%)	69 (27,2%)	16 (6,3%)	-
Hämoglobin (CTC)	132 (52%)	42 (16,5%)	55 (21,7%)	10 (3,9%)	-
Leukozyten (CTC)	130 (51,2%)	42 (16,5%)	41 (16,1%)	22 (8,7%)	3 (1,2%)
Thrombzyten (CTC)	209 (82,3%)	19 (7,5%)	7 (2,8%)	4 (1,6%)	-
Heiserkeit (CTC)	192 (75,6%)	29 (11,4%)	4 (1,6%)	-	-
Xerostomie				29	
(LENT-SOMA)	4 (1,6%)	145 (57,1%)	47 (18,5%)	(11,4%)	-
Fibrose					
(LENT-SOMA)	223 (87,8)	2 (0,8%)	-	-	-
Geschmack					
(LENT-SOMA)	196 (77,2%)	26 (10,2%)	2 (0,8%)	-	-
Lymphödem					
(LENT-SOMA)	201 (79,1%)	22 (8,7%)	2 (0,8%)	-	-
Trismus					
(LENT-SOMA)	207 (81,5%)	17 (6,7%)	1 (0,4%)	-	-
Osteonekrose					
(LENT-SOMA)	222 (87,4%)	3 (1,2%)	-	-	-
Fistel					
(LENT-SOMA)	218 (85,8%)	7 (2,8%)	-	-	-

Tabelle 17: Übersicht über die Gesamtüberlebensraten abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 Betrifft mindestens einen der Faktoren Mukositis, Dysphagie und Epitheliolyse	68	44	< 0.0001 (< 0.0001)
Ja	186	9	
Nein			
Mukositis (CTC Grad)			< 0.0001 (< 0.0001)
0	4	0	
1	78	8	
2	123	15	
3	49	42	
Epitheliolyse (CTC Grad)			0.94
0	3	0	
1	95	21	
2	141	17	
3	15	17	
Dysphagie (CTC Grad)			0.15
0	68	13	
1	101	19	
2	69	14	
3	16	54	
Übelkeit (CTC Grad)			0.88
0	202	17	
1	37	22	
2	15	22	
Geschlecht			0.17
Männlich	213	17	
Weiblich	41	24	
Alter	-	-	0.57
Primäre Tumorlokalisation			0.02 (0.03)
Larynx	23	37	
Hypopharynx	40	23	
Mundhöhle	75	15	
Oropharynx	116	15	
T-Stadium			0.47
1	6	0	
2	26	17	
3	43	22	
4	179	18	
N-Stadium			0.96
0	41	26	
1	38	18	
2	37	12	
2b	48	21	
2c	69	16	
3	20	8	
3c	1	0	
UICC-Stadium			0.99
2	9	30	

3	23	20	
4	222	18	
Histopathologisches Grading			
1	9	11	0.45
2	208	21	
3	37	6	
Behandlung mit Chemotherapie			
Ja	172	20	0.01
Nein	82	13	(0.03)
Chemotherapie Protokoll			
Platin-basiert	57	26	0.09
Andere	115	19	
Anämie (CTC Grad)			
0	132	22	0.13
1	42	21	
2	55	12	
3	10	10	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	130	17	0.16
1	42	20	
2	41	20	
3	22	27	
4	3	0	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	209	19	0.96
1	19	26	
2	7	14	
3	4	0	
Radiotherapie Technik			
Split course	26	28	0.2
Konventionell	76	18	
3-D	118	17	
IMRT (3-Jahres-Überlebensrate)	34	30	

Tabelle 18: Übersicht über die Loko-regionäre Kontrolle abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	5-Jahres Loko-regionäre	P univariat
-----------	---	-------------------------	-------------

		Kontrol rate (%)	(p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 Betrifft mindestens einen der Faktoren Mukositis, Epitheliolysen und Dysphagie			
Ja	68	74	< 0.03 (0.07)
Nein	186	59	
Mukositis (CTC Grad)			0.27
0	4	100	
1	78	60	
2	123	62	
3	49	61	
Epitheliolysen (CTC Grad)			0.8
0	3	100	
1	95	73	
2	141	59	
3	15	55	
Dysphagie (CTC Grad)			0.86
0	68	65	
1	101	61	
2	69	53	
3	16	86	
Übelkeit (CTC Grad)			0.28
0	202	62	
1	37	65	
2	15	77	
Geschlecht			0.56
Männlich	213	65	
Weiblich	41	61	
Alter	-	-	0.14
Primäre Tumorlokalistaion			0.13
Larynx	23	87	
Hypopharynx	23	66	
Mundhöhle	75	61	
Oropharynx	116	58	
T-Stadium			0.71
1	6	50	
2	26	64	
3	43	62	
4	179	64	
N-Stadium			0.82
0	41	67	
1	38	63	
2	37	48	
2b	48	69	
2c	69	64	
3	20	81	
3c	1	0	
UICC-Stadium			0.76
2	9	88	
3	23	44	
4	222	65	

Histopathologischesl Grading			
1	9	100	0.006 (0.02)
2	208	67	
3	37	34	
Behandlung mit Chemotherapie			
Ja	172	65	0.91
Nein	82	62	
Chemotherapeutika			
Platin-basiert	57	56	0.86
Andere	115	68	
Anämie (CTC Grad)			
0	132	63	0.98
1	42	62	
2	55	66	
3	10	76	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	130	72	0.63
1	42	41	
2	41	66	
3	22	77	
4	3	100	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	209	65	0.91
1	19	69	
2	7	0	
3	4	100	
Radiotherapie Technik			
Split course	26	64	0.86
Konventionell	76	64	
3-D	118	64	
IMRT (3-loco-regional control))	34	68	

7. Abbildungen

Abbildung 1: Gesamtüberleben (alle Patienten)

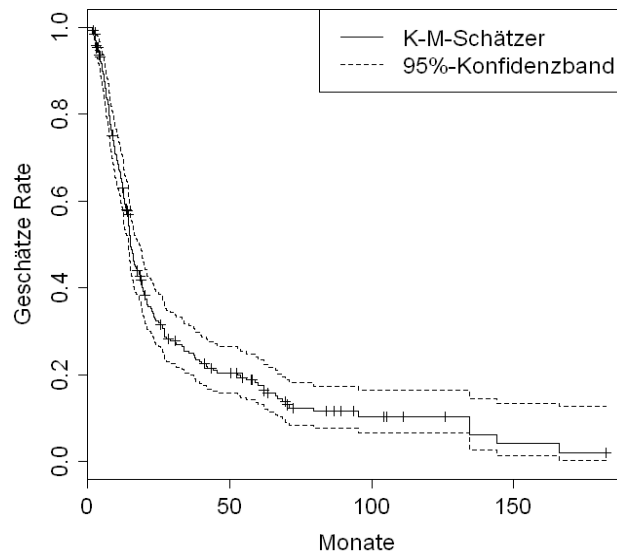


Abbildung 2: Loko-regionäre Kontrolle (alle Patienten).

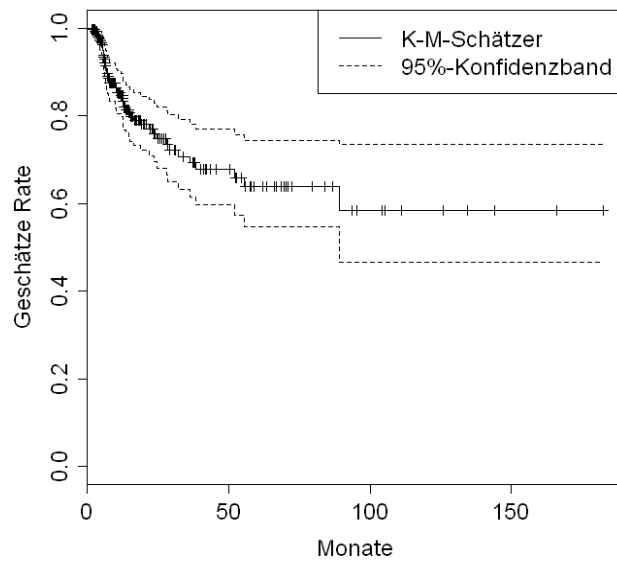


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

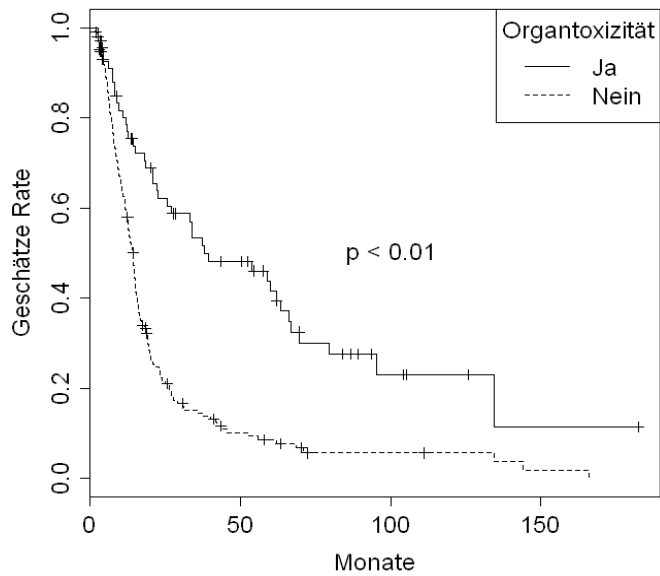


Abbildung 4: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

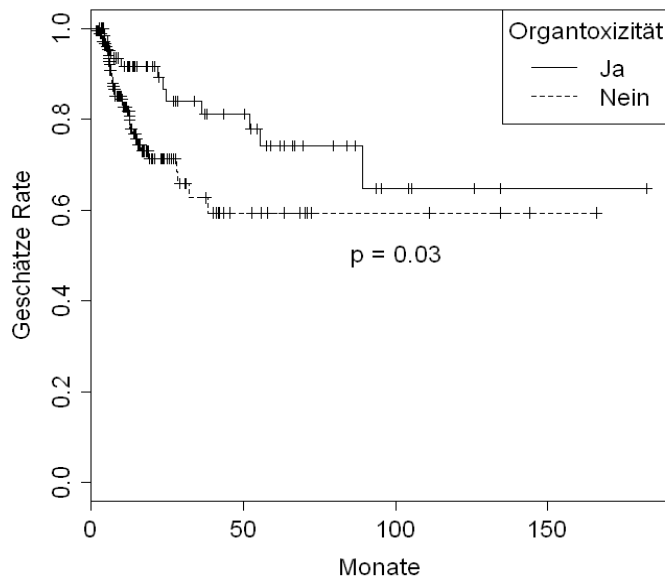


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)

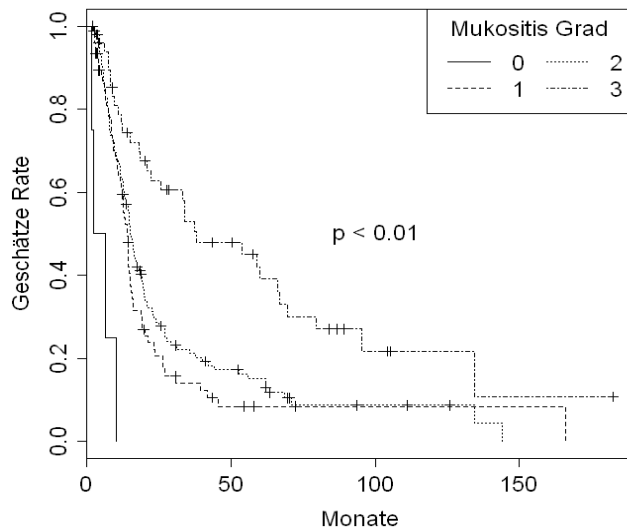


Abbildung 6: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)

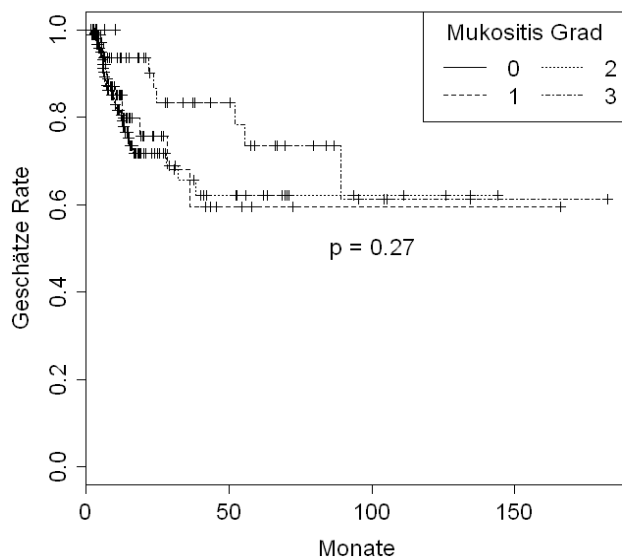


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx)

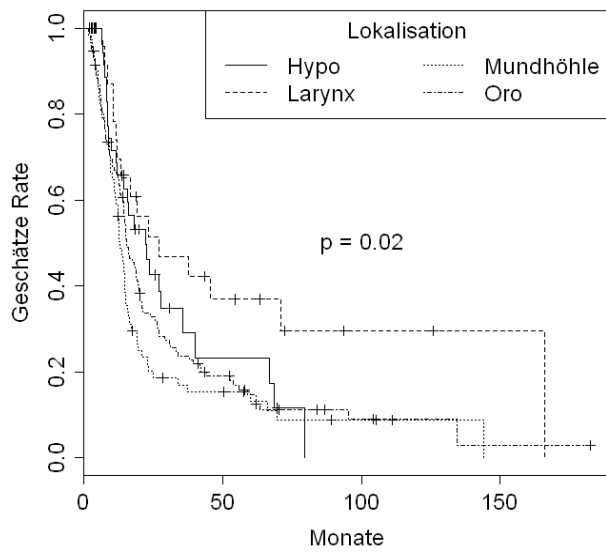


Abbildung 8: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx)

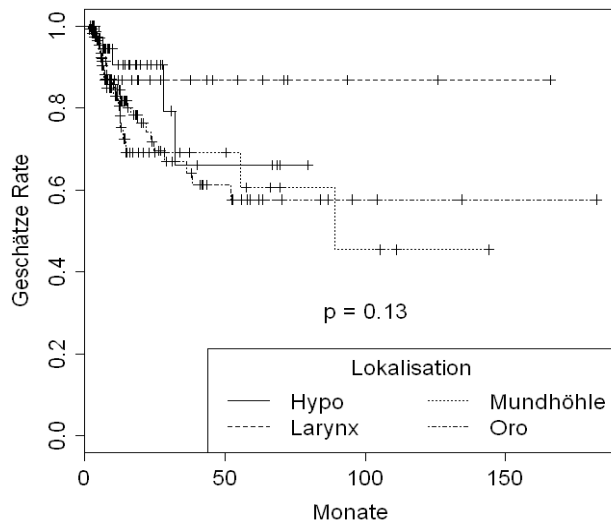


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von begleitender Chemotherapie (ja/nein)

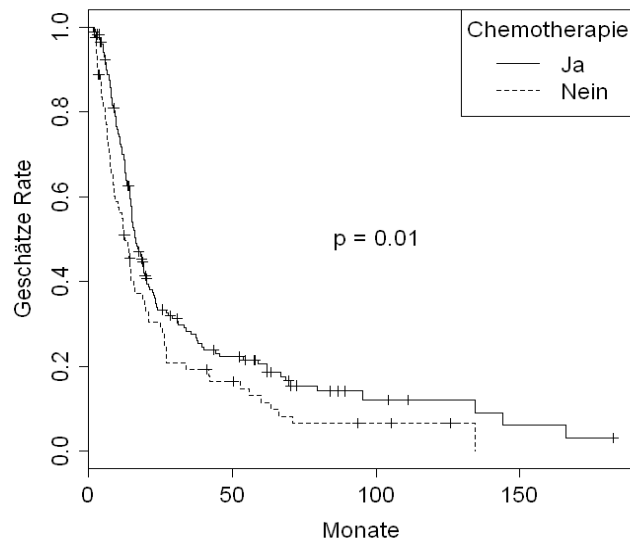


Abbildung 10: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von begleitender Chemotherapie (ja/nein)

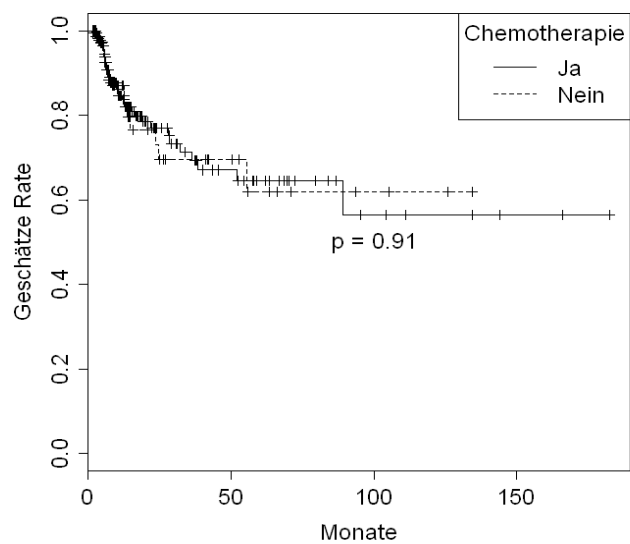
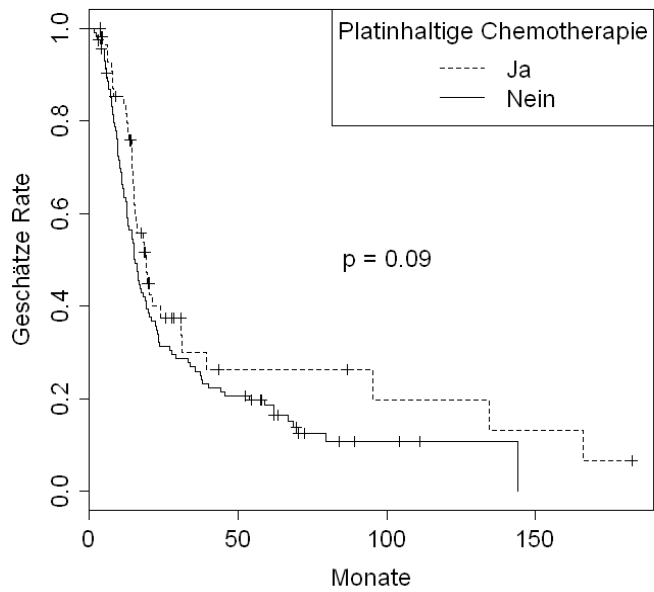
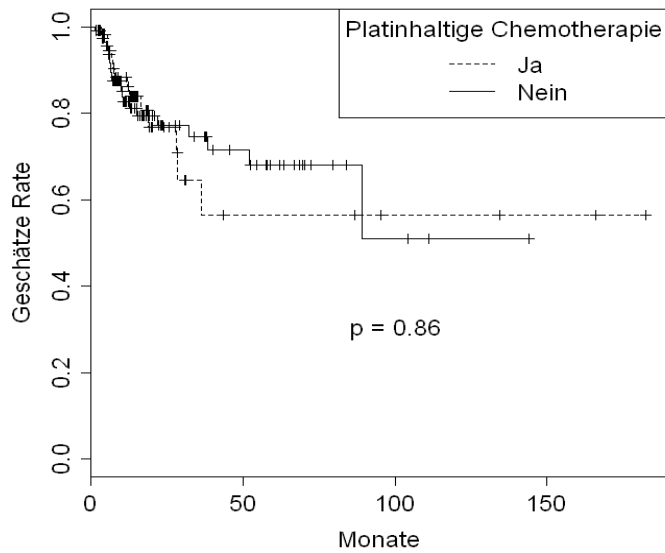


Abbildung 11: Gesamtüberleben bei Applikation platinhaltiger Chemotherapie oder anderer Schemata



12. Loko-regionäre Kontrolle bei Applikation platinhaltiger Chemotherapie oder anderer Schemata



8. Literaturverzeichnis

Adelstein DJ, Leblanc M (2006):

Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer?

J Clin Oncol;24(17):2624-8

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. (2003):

An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.

J Clin Oncol;21:92-98

Al Sarraf M (2002):

Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review

Cancer Control;9(5):387-99

Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S (2001):

Prediction of survival in patients with head and neck cancer

Head Neck;23(9):718-24

Bernier J (2008):

A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update

Curr Opin Oncol;20(3):249-55

Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. (2004):

Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.

N Engl J Med;350(19):1945-52

Böcker W, Denk H, Heitz U und Moch H:

Pathologie

Urban & Fischer Verlag, München 2008.

Boenninghaus HG und Lenarz T:

HNO

Springer Verlag, Heidelberg 2005.

Bonner JA HP, Giralt J, Cohen R et al (2005):

The relationship of cetuximab-induced rash and survival in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy and cetuximab [Abstract].

Int J Rad Onc Bio Phys;63: 567-78

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, et al. (2006):

Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck

N Engl J Med;354(6):567-78

Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP (2007) :

Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer

Curr Opin Oncol;19(3):188-94

- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al (1998):
Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer
N Engl J Med;338:1798-1804
- Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A :
Das Hammerexamen
Urban & Fischer Verlag, München-Jena 2006
- Budach V, Haake, Stuschke M, et al (2000):
RCT is more effective than dose escalation in locally advanced head and neck cancer-results of a German multicentre randomized trial
Radiother Oncol;56 Suppl 1:45
- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, et al. (2005):
Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial
J Clin Oncol;23(6):1125-35
- Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K et al (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
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al (1999) :
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma
J Natl Cancer Inst;91:2081-2086
- Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP (2005):
Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database
Int J Cancer;114(5):806-16
- Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF (2002):
Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT
Int J Radiat Oncol Biol Phys;53(5):1174-84
- Chin D, Boyle GM, Porceddu S, Theile DR, Parsons PG, Coman WB (2006):
and neck cancer: past, present and future
Expert Rev Anticancer Ther;6(7):1111-8.
- Christiansen H, Hermann RM, Hille A, Weiss E, Nitsche M, et al. (2004)
Concomitant radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with 5-fluorouracil and mitomycin-C
Head Neck;26(10):845-53.

- Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD (2004):
Evaluation of local recurrence and second malignancy in patients with T1 and T2 squamous cell carcinoma of the larynx
Cancer J; 10(1):61-6
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH (2004):
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck
N Engl J Med; 350(19):1937-44.
- Cummings B, Keane T, Pintilie M, Warde P, Waldron J, et al. (2007):
Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer
Radiother Oncol; 85(1):7-16
- Curado MP, Hashibe M (2009):
Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer
Curr Opin Oncol; 21:194–200
- Cuzick J, Sestak I, Cella D, Followfield L (2008):
Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial
Lancet Oncol; 9: 1143–48
- De Schreyver A (1992):
Radiotherapy of laryngeal Cancer. General principles and results in T1 and T2 cases.
Acta Otorhinolaryngol Bel; 46(2):187-95
- Dobrowsky W, Naude J (2000):
Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/ without mitomycin C in head and neck cancers
Radiother Oncol; 57:119-124
- Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B (2002):
Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets
Semin Radiat Oncol ; 12(3):238-49
- Fang FM, Liu YT, Tang Y, Wang CJ, Ko SF (2004):
Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy.
Cancer; 100(2):425-32
- Forastiere AA, Trotti A (1999):
Radiotherapy and concomitant chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer
J Natl Cancer Inst; 91:2065-2066
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. (2003):

Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer

N Engl J Med;349(22):2091-8

Franzen A:

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Urban & Fischer Verlag, München 2007

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, et al. (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(1):7-16

Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, et al. (2003):

Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomized trial.

Radiother Oncol;67:17-26

Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H (2000):

Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience

Radiother Oncol;56(2):135-50

Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. (2003):

CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines

Radiother Oncol;69(3):227-36

Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, et al. (2009):

Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database

J Cancer Res Clin Oncol [Im Druck]

Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, et al. (2005):

Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck

J Clin Oncol;23(24):5440-2.

Huguenin P, Beer KT, Allal A, Ruffibach K, Friedli C, et al. (2004):

Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy

J Clin Oncol;22(23):4665-73.

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al (2000):

Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial

J Clin Oncol ;18:1458-1464

Kaplan E, Meier P (1958):

Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc ;58:457–481

Kaufmann GW, Moser E, Sauer R:
Radiologie
Urban & Fischer Verlag, München 2006

Kuhn T, Richter C, Enke H, et al. (1998):
Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with
postmastectomy radiotherapy
Strahlenth Onkol;174:257-261

Laskar SG, Agarwal JP, Srinivas C, Dinshaw KA (2006):
Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer
Expert Rev Anticancer Ther;6(3):405-17.

Mashberg A, Samit A (1995):
Early Diagnosis of Asymptomatic Oral and Oropharyngeal Squamous Cancers
CA Cancer J Clin;45(6):328-51

Moral M, Paramio JM (2008):
Akt pathway as a target for therapeutic intervention in HNSCC
Histol Histopathol;23(10):1269-78

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(9208):949-55

Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J, et al. (2009):
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer(MACH-NC): an update on 93
randomised trials and 17,346 Patients.
Radiother Oncol;92(1):4-14

Probst R, Grevers G, Heinrich I:
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Thieme Verlag, Stuttgart 2004.

Riede UN, Werner M, Schaefer HE:
Pathologie
Thieme Verlag, Stuttgart 2004

Rübe C, Micke O, Grevers G, Rohloff R, Kaufmann H, Busch M, Willich N. (1997):
Primary Radiotherapy of laryngeal carcinoma. An analysis of the therapeutic results and of
the relaps behavior in 283 patients
Strahlenth Onkol;173(2):83-90

Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. (1995):
Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system.
Radiother Oncol;35:9-10

- Rudat V, Wannemacher M (2001):
Role of Multimodal Treatment in Oropharynx, Larynx, and Hypopharynx Cancer
Seminar in Surgical Oncology;20:66-74
- Seegenschmidt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer HJ (200)
LENT-SOMA Kriterien
Dtsch Ärztebl; 97: A 2395–2401
- Scully C, Bagan JV (2007):
Recent advances in Oral Oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes
Oral Oncol;44(3):211-5
- Simon C, Plinkert PK (2008):
Combined modality approaches in the treatment of head and neck cancer patients
HNO;56(6):575-84
- Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind CH:
Organspezifische Tumordokumentation
Internetfassung-Deutsche Krebsgesellschaft e. V. , Heidelberg 2003
- Sobin LH, Wittekind C:
TNM Classification of malignant Tumours
Wiley-Liss Verlag, New York-Toronto 2002
- Suntharalingam M, Haas ML, Van Echo DA, Haddad R, Jacobs Mc, et al. (2001):
Predictors of response and survival after concurrent chemotherapy and radiation for locally
advanced squamous cell carcinomas of the head and neck.
Cancer;91(3):548-54
- Staar S, Rudat V, Dietz, A, et al (2000):
Hyperfractionated (HF) accelerated (ACC) radiochemotherapy (RCT) versus HF/ACC
radiotherapy (RT) in advanced head and neck (HN) cancer-a multicentric randomized German
trial
Proc Am Soc Clin Oncol;19:412
- St John MA, Abemayor E, Wong DT (2006):
Recent new approaches to the treatment of head and neck cancer
Anticancer Drugs;17(4):365-75
- Strutz J, Mann W):
Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2000
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. (2003):
development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.
Semin Radiat Oncol;13:176-181
- Veness MJ (1999):
Tongue cancer in younger patients
Australas Radiol;43:76-81

Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, Kies MS, Rademaker AW, et al. (2003):
Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer
J Clin Oncol;21(2):320-6.

Wendt TG, Grabenhauer GG, Rodel CM, et al (1998):
Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study
J Clin Oncol;16:1318-1324

Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F:
TNM
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 2003

Wolff HA, Gaedecke J, Jung K, Hermann RM, Rothe H, et al. (2009 b):
High-grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathological tumour regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer
Strahlender Onkol;186:30-35

Wolff HA, Raus I, Jung K, Schüler P, Hermann MK, Hennies S, et al. (2010):
High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radiochemotherapy for anal carcinoma
Int J Radiat Oncol Biol Phys (im Druck)

Zätterström UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willén R, Attewell R (1991):
Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status
Head Neck;13(6):477-87

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. med. C. F. Hess danke ich für die Möglichkeit, die statistischen Arbeiten in seiner Abteilung durchführen zu können.

Ich danke Herrn PD. Dr. med. H. Christiansen, der die Durchführung der vorliegenden Studie ermöglicht und mich als mein Doktorvater sehr zuvorkommend unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hendrik Wolff, der nicht nur durch unermüdliche Mitarbeit und konstruktive Kritik, sondern auch durch Optimismus und Spaß maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich Herrn PD. Dr. med. R. Rödel danken, welcher den Kontakt zu meinem Doktorvater herstellte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. K. Jung, welcher mir bei der statistischen Auswertung meiner Daten eine sehr große Hilfe war.

Frau Karoline Neumann und Herrn Dr. med. M. Erren danke ich für ihre freundlichen und nützlichen Hilfeleistungen.

Lebenslauf

Am 08. Februar 1981 wurde ich, Jan Christian Bosch, als Sohn von Herrn Prof. Dr. Gerhard Wolfgang Bosch und Frau Prof. Dr. Ursula Hildegard Müller in Herdecke geboren.

Von 1987 bis 1991 besuchte ich die Petri-Grundschule in Dortmund. Darauf folgend besuchte ich von 1991 bis 2000 die Gesamtschule Brüninghausen in Dortmund, wo ich das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erlangte.

Von 2000 bis 2001 leistete ich meinen Zivildienst bei den Vereinigten Kirchenkreisen in Dortmund im Schulprojekt für Integration von behinderten Kindern in der Regelschule ab.

Vom August 2001 bis zum Januar 2002 nahm ich die Möglichkeit eines Work- and Travell-Visas in Australien war.

Im Sommersemester 2002 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen. Nach den 4 vorklinischen Semestern absolvierte ich im Wintersemester 2004/2005 das Physikum.

Nach den 2 folgenden klinischen Semestern nahm ich für ein Jahr an dem Europäischen Austauschprogramm Erasmus teil und studierte ein Jahr an der Universidad de Murcia, in Murcia, Spanien.

In meinem Praktischen Jahr absolvierte ich an dem Universitätsklinikum Göttingen, dem evangelischen Krankenhaus Weende, dem Victoria Hospital (Victoria, Seychellen) und dem Hospital Central (Mendoza, Argentinien).

Mein Studium an der Georg August Universität schloss ich im Dezember 2008 mit Erlangung der ärztlichen Approbation ab.

Im Januar 2009 begann ich mit meiner Dissertation in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Göttingen.