

Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie

(Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C.F. Hess)

im Zentrum Radiologie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

***Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität während adjuvanter
Radio(chemo)therapie auf die Prognose von Patienten mit lokal
fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren***

Eine retrospektive Analyse

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

vorgelegt von
Benjamin Daldrup
aus
Münster

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Christiansen

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Hommerich

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2013

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen.....	III
Verzeichnis der Abbildungen.....	IV
Verzeichnis der Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Inzidenz, anatomische Einteilung, Pathologie und Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich (Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx)	1
1.2 Diagnostik	3
1.3 Operative Therapiemöglichkeiten des Plattenepithelkarzinoms im HNO- bereich (Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx)	4
1.4 Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie	5
1.5 Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der adjuvanten Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals- Bereich	6
1.6 Akut- und Spätnebenwirkungen einer Radiotherapie im Kopf- Halsbereich.....	8
1.7 Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv / Einschlusskriterien.....	12
2.2 Untersuchung vor Radiotherapie	13
2.3 Radio(chemo)therapie	13
2.3.1 Radiotherapie	13
2.3.2 Begleitende Chemotherapie.....	14
2.4 Dokumentation der Toxizität.....	14
2.5 Dokumentation des Therapieerfolgs und Follow-up	15
2.6 Statistik.....	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben	16
3.2 Loko-regionäre Kontrolle und Auftreten von Fernmetastasen	16
3.3 Toxizität	16
3.4 Einfluss von höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose.....	17
3.5 Weitere prognostische Faktoren.....	19
4 Diskussion	20
4.1 Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität unter onkologischer Therapie als prognostisch günstiger Faktor	20

4.2 Therapieergebnisse der adjuvanten Radio(chemo)therapie operabler Plattenepithelkarzinome im Kopf- Hals-Bereich und Stellenwert der begleitenden Chemotherapie	26
4.3 Analyse weiterer prognostischer Faktoren.....	27
4.4 Ausblick.....	28
5 Zusammenfassung	30
6 Anhang	32
6.1 Tabellen.....	32
6.2 Abbildungen.....	46
7 Literaturverzeichnis.....	54

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	T-Stadien der Tumoren von Lippe, Mundhöhle und Oropharynx.	32
Tabelle 2:	T-Stadien der Tumoren des Hypopharynx.	32
Tabelle 3:	T-Stadien der Tumoren der Glottis.	33
Tabelle 4:	T-Stadien der Tumoren der Supraglottis.	34
Tabelle 5:	T-Stadium der Tumoren der Subglottis.	34
Tabelle 6:	Stadieneinteilung der Lymphknotenmetastasen bei HNO-Tumoren.	35
Tabelle 7:	Grading von Tumoren.	35
Tabelle 8:	UICC-Stadien.	36
Tabelle 9:	Schweregradeinteilung der Mukositis nach CTC.	36
Tabelle 10:	Schweregradeinteilung der Hautreaktion/ Epitheliolysen nach CTC.	36
Tabelle 11:	Schweregradeinteilung der Dysphagie nach CTC.	37
Tabelle 12:	Schweregradeinteilung der Übelkeit nach CTC.	37
Tabelle 13:	Schweregradeinteilung der Hämotoxizität nach CTC.	37
Tabelle 14:	Schweregradeinteilung der Xerostomie nach CTC.	38
Tabelle 15:	Patientendaten vor Therapiebeginn.	39
Tabelle 16:	Zusammenfassung der akuten und chronischen Toxizitäten unter bzw. nach Radiochemotherapie nach CTC () bzw. LENT-SOMA ().	40
Tabelle 17:	Übersicht über die Gesamtüberlebensraten abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.	41
Tabelle 18:	Übersicht über die loko-regionäre Kontrolle abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.	43
Tabelle 19:	Vergleich von Überlebensraten oder loko-regionärer Kontrolle verschiedener Studien zur adjuvante Radio- / Chemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore.	45

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Gesamtüberleben (alle Patienten)	46
Abbildung 2: Loko-regionäre Kontrolle (alle Patienten).....	46
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	47
Abbildung 4: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	47
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden	48
Abbildung 6: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden	48
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt wurden.....	49
Abbildung 8: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt wurden	49
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit konventioneller Bestrahlungsplanung therapiert wurden	50
Abbildung 10: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit konventioneller Bestrahlungsplanung therapiert wurden	50
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit 3D-konformaler Bestrahlungsplanung therapiert wurden	51
Abbildung 12: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit 3D-konformaler Bestrahlungsplanung therapiert wurden	51
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3).....	52
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Dysphagia während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3).....	52
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3).	53
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3).	53

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ATM:	Ataxia teleangiectatica
bzw.:	beziehungsweise
CO:	Cobalt
CT:	Computertomographie
CTC:	Common Toxicity Criteria
3D-CRT:	three-dimensional conformal radiotherapy
EBV.:	Epstein-Barr-Virus
ED.:	Einzelosis
EGFR:	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EKG.:	Elektrokardiografie
et al.:	et alii
evtl.:	eventuell
5-FU.:	5-Fluor-Uracil
GÜL :	Gesamtüberleben
Gy:	Einheitszeichen für Gray
HPV.:	Humanes-Papilloma-Virus
HR:	hazard ratio
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IMRT:	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
i.v.:	intravenös
LCLs.:	Lymphoblastoide Zelllinien
LENT-SOMA:	late effects on normal tissues, in subjective, objective, management and analytic
LKR.:	Loko-regionäre Kontrolle
m ² :	Quadratmeter
mg:	Milligramm
MRT:	Magnetresonanztomographie
n:	Numbers (Anzahl)
NBS:	Nijmegen-Breakage-Syndrom
RCT:	Radio-/Chemotherapie

RT:	Radiotherapie
RTOG:	Radio Therapy Oncology Group
TNM:	Tumor/Node/Metastasis
u. a.:	unter anderem
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
V. a.:	Verdacht auf
vs.:	versus
z. B.:	zum Beispiel

1 Einleitung

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

Das Karzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx ist die sechsthäufigste Tumorentität beim Mann (Moral und Paramio 2008). Es treten jährlich weltweit bis zu 900.000 Neuerkrankungen auf (St John et al. 2006). Während früher das Verhältnis Mann/Frau 7:1 betrug, kam es aufgrund des vermehrten Nikotinkonsums der Frauen zu einer Zunahme der Inzidenz, so dass nun bereits jeder 3. oder 4. Patient mit einem HNO-Tumor weiblich ist (Strutz und Mann 2000). In Deutschland belief sich die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für das Jahr 2004 auf ca. 12.000 Menschen (Simon und Plinkert 2008). Im Jahr 2006 lag die von der IARC (International Agency for Research on Cancer) für Europa berechnete Gesamtzahl der Plattenepithelkarzinom-Fälle bei 147.500, was einem Anteil von knapp 5% aller Krebsfälle entspricht. Der Altersgipfel liegt bei Männern zwischen dem 50. und dem 70. und bei Frauen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Besonders hoch ist die Erkrankungsrate in den Entwicklungsländern (Chin et al. 2006). In den höher entwickelten Ländern ist der HNO-Tumor mit einem niedrigen sozioökonomischen Status verbunden (Curado und Hashibe 2009).

Der HNO-Bereich wird anatomisch in die Bereiche Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx unterteilt, die nachfolgend im Einzelnen noch genauer beschrieben werden.

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

Der Oropharynx ist unterteilt in 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 umfasst die folgenden drei Bereiche, nämlich die Postkrikoidgegend, die 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 sowie die Hypopharynxhinterwand. Diese

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 wird zwischen supraglottischen, glottischen und subglottischen Karzinomen unterschieden. Zum Bereich der Supraglottis gehört die suprahyoidale Epiglottis, die aryepiglottische Falte, die Arythenoidgegend, die infrahyoidale Epiglottis sowie die Taschenfalten. Die Glottis wird in Stimmlippen, vordere Kommissur und hintere Kommissur unterteilt. Die subglottische Region wird nicht unterteilt (Wittekind et al. 2005; Boenninghaus und Lenarz 2005). Man unterteilt die soliden Tumore nach ihrem Ursprungsgewebe in epitheliale und mesenchymale Tumore. Die Plattenepithelkarzinome gehören zu den soliden Tumoren und stellen mit 90% den größten Anteil. Tumoren mit einer anderen Histologie wie Adenokarzinome oder Sarkome sind seltener zu finden (Riede et al. 2004). Die Tabellen 2-8 fassen die TNM-Klassifikation, die UICC-Stadien sowie die Klassifikation des histologischen Grading und die Stadien der Lymphknotenmetastasen der genannten Tumorlokalisationen zusammen. Zu den Hauptrisikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich gehören der Nikotin- und Alkoholabusus. Der Nikotinmissbrauch erhöht das Erkrankungsrisiko sogar um das Vierfache. Bei zusätzlichem Alkoholmissbrauch steigt das Erkrankungsrisiko noch einmal um das Fünfzehnfache im Vergleich zur Normalbevölkerung an (Mashberg und Samit 1995). 90% der Patienten die an einem HNO-Tumor erkranken sind also starke Raucher und 70 % Gewohnheitstrinker (Franzen 2007). Für die Entwicklung eines Karzinoms durch diese Noxen wurden in einer Studie von Mashberg und Samit drei Bereiche als Hochrisikozone bezeichnet. Zu ihnen zählen der vordere Mundboden (50%), der weiche Gaumen mit Uvula, Zungengrund und Tonsille (36%) sowie der ventrolaterale Zungenanteil (18%) (Mashberg und Samit 1995).

Bei jüngeren Patienten ohne die klassischen Risikofaktoren sind häufiger virale Infektionen durch das humane Papillomavirus 16/18 mit der Erkrankung assoziiert und an der Pathogenese beteiligt (Ragin und Taioli 2007). Besonders häufig trifft dies auf das Plattenepithelkarzinom des Oropharynx zu, bei welchem das HPV 16 meistens der Auslöser ist (Kreimer et al. 2005). Ein Zusammenhang mit chronischen Reizungen durch, meist beruflich bedingte, chemische Substanzen wie z.B. Chrom, Arsen und Nickel wird ebenfalls beschrieben, jedoch nicht so häufig beobachtet (Riede et al. 2004; Boenninghaus und Lenarz 2005). Chronische mechanische Irritationen durch Zähne und Prothesen können ebenfalls das Erkrankungsrisiko erhöhen (Boenninghaus und Lenarz 2005).

1.2 Diagnostik

Zu den ersten Symptomen der Karzinome im HNO-Bereich zählen Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Foetor ex ore, Zungenbrennen, B-Symptomatik (Nachtschweiß, Kaltschweißigkeit, Gewichtsverlust), eine Leukoplakie oder Schwellungen im Halsbereich. Letztere führen oft als Leitsymptom zur Diagnose (Boenninghaus und Lenarz 2005). Da diese spezifischen Frühsymptome erst später auftreten werden diese Karzinome meistens relativ spät entdeckt (Boenninghaus und Lenarz 2005; Probst et al. 2004). Schmerzen und eine Kieferklemme treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Häufig führt auch ein zahnärztlicher Zufallsbefund zur Diagnose, welche durch eine Probebiopsie bestätigt wird. Um die Diagnose zu sichern, muss zunächst eine Histologie aus dem Primärtumor oder einer zugänglichen, z. B. zervikalen, Lymphknotenmetastase gewonnen werden. Mittels einer Panendoskopie wird die Ausdehnung des Primärtumors endoskopisch beurteilt sowie ein Zweitumor im HNO-Bereich ausgeschlossen (Probst et al. 2004). Sich daran anschließende bildgebende Verfahren zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik erfassen die Tiefenausdehnung und die mögliche Infiltration von Nachbarorganen von Seiten des Primärtumors sowie die Ausdehnung lokaler Lymphknotenmetastasen. Die in Frage kommenden bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und Sonographie werden dabei unterschiedlich eingesetzt. Lymphknotenmetastasen am Hals lassen sich meist sonographisch darstellen, zur Kontrolle und für die Bestimmung der Eindringtiefe ist das CT die Methode der Wahl (Kaufmann et al. 2006). Eine bessere Weichteildarstellung erreicht man durch ein MRT (Kaufmann et al. 2006).

Vor einer Therapieentscheidung zur kurativen Therapie ist zusätzlich initial ein Staging bezüglich des Vorhandenseins von Fernmetastasen notwendig. Zum Ausschluss abdomineller (vor allem hepatischer) Filiae gehört hierbei eine Sonographie des Abdomens die gegebenenfalls durch eine CT-Untersuchung ergänzt werden muss. Zum Ausschluß pulmonaler Filiae gehört ein Röntgen-Thorax zur Basisdiagnostik (Kaufmann et al. 2006). Besteht der Verdacht auf Knochenmetastasen - z.B. aufgrund spezifischer Beschwerden - ist eine Skelettszintigraphie indiziert (Kaufmann et al. 2006).

1.3 Operative Therapiemöglichkeiten des Plattenepithelkarzinoms im HNO-bereich (Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx)

Die operative Therapie stellt eine wesentliche Säule der kurativen Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich dar. Abhängig von Tumorort, Tumorart und Tumorstadium werden unterschiedliche Verfahren angewendet.

Beim Mundhöhlenkarzinom kann insbesondere bei Frühstadien eine umschriebene, Laserresektion durchgeführt werden, während fortgeschrittene Stadien vielfach eine weitergehende Resektion unter Mitnahme von Zungen- bzw. Mundbodenmuskulatur, Glandula sublingualis erfordern, falls nötig, auch unter Einbeziehung des Unterkieferknochens. Die Defektdeckung erfolgt hierbei vielfach durch mikrovaskulär anastomosierte Lappenplastiken. Zur Behandlung der Halslymphknotenmetastasen wird je nach Befund eine ein- bzw. beidseitige Neck dissection durchgeführt, die typischerweise auch die Submentalregion und Submandibularisloge (sog. Level I nach Robbins) umfassen. Auch die operative Therapie des Oropharynxkarzinoms ist stadienabhängig. Während bei Frühstadien ohne wesentliche Tiefeninfiltration eine Tumorentfernung im Sinne einer transoralen Lasermikroresektion (TLM) möglich erscheint, z. B. im Sinne einer Tumor-Tonsillektomie, erfordern ausgedehnte Tumore eine transzervikale Pharyngotomie mit anschließender Defektdeckung durch Lappenplastik. Von besonderer Bedeutung ist hierbei auch die Rekonstruktion größerer Weichgaumendefekte zur Vermeidung einer nasalen Regurgitation (Theissing und Werner 2006; Boenninghaus und Lenarz 2005).

In der operativen Behandlung des Hypopharynxkarzinoms der Stadien T1 und T2 hat sich heute die funktionserhaltende TLM etabliert (Ambrosch und Fazel 2011). Die operative Therapie fortgeschrittener Tumorstadien wird kontrovers diskutiert. Typischerweise wird die Laryngektomie mit Hypopharynx(teil)resektion durchgeführt (Stell und Bowdler 1998). Zur Deckung ausgedehnter Pharynxdefekte kommen ebenfalls mikrovaskulär anastomosierte Transplantate (z. B. Radialislappen oder Jejunumtransplantate) zur Anwendung. Bei T3- und T4-Tumoren ohne weitergehende Tiefeninfiltration kann in geeigneten Fällen auch ein transorales laserchirurgisches Vorgehen möglich sein (Martin et al. 2008).

Die operative Behandlung von Stimmbandkarzinomen erfolgt heute weitgehend durch TLM, wobei Stimmbandkarzinome mit Befall der vorderen Kommissur aufgrund der anatomischen Besonderheiten dieser Region und der hieraus resultierenden erhöhten Rezidivgefahr eine besonders sorgfältige und engmaschige Nachsorge erfordern (Ambrosch et al. 2001; Rödel et al. 2009; Ambrosch und Fazel 2011). Klassische transzervikale Kehlkopf-

teilresektionsverfahren via Thyreotomie kommen in erster Linie bei eingeschränkter transoraler Exposition zur Anwendung. Bei supraglottischen Befunden kann eine supraglottische Kehlkopfteilentfernung entweder konventionell transzervikal oder mittels TLM erfolgen. Fortgeschrittene Tumorstadien erfordern insbesondere bei Befall beider Aryknorpel oder Tiefeninfiltration des paralaryngealen Gewebes die Kehlkopftotalentfernung. Die klassische Hemilaryngektomie von außen bei streng halbseitigem Befund wird heute nur noch sehr selten ausgeführt.

Zur Behandlung der Halslymphknoten erfolgt zusammen mit der Primärtumoroperation die Halslymphknotenausräumung (Neck dissection). Bei der radikalen Neck dissection erfolgt eine en-bloc-Entfernung von Halslymphknoten zusammen mit dem umgebenden Fett-Bindegewebe unter Mitnahme von Vena jugularis interna, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus. Dieses Verfahren kommt in erster Linie bei ausgedehnten N2b- und N3-Metastasen mit bereits makroskopisch erkennbarer Kapselüberschreitung und Infiltration benachbarter Strukturen, wie Halsmuskulatur und V. jugularis interna, zur Anwendung. Bei der sog. funktionellen Neck dissection werden Vena jugularis interna, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus typischerweise geschont mit entsprechend günstigeren funktionellen und kosmetischen Resultaten. Die sog. selektive Neck dissection beschränkt sich dabei auf bestimmte Halslymphknotengruppen, die für das Metastasierungsverhalten des jeweiligen Primärtumors typisch und charakteristisch sind (Robbins 1998), mit Rücksicht auf ein günstiges funktionelles und kosmetisches postoperatives Resultat sowie einer geringeren perioperativen Morbidität. Voraussetzung für ein funktionelles bzw. selektives Vorgehen sind das Vorliegen umschriebener, nicht kapselüberschreitender Metastasierung ohne Muskel-, Gefäß- oder Nervenbefall (Werner 2006).

1.4 Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie

Welche Therapieform zur Anwendung kommt, hängt von der Ausbreitung und der Lokalisation des Tumors sowie vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Kleine Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (UICC Stadium I/II) können in kurativer Intention sowohl chirurgisch als auch primär radiotherapiert werden (Kaufmann et al. 2006; Rudat und Wannemacher 2001). Beide Therapien zeigten ähnliche Ergebnisse im Gesamtüberleben und der loko-regionären Kontrolle (Chin et al 2006, Sciubba 2001). Im deutschen und europäischen Raum wird in diesen Stadien eher operiert (Boenninghaus und

Lenarz 2005; Franzen 2007). Größere Tumore (UICC-Stadium III und IVA/B, d.h. T3 oder N+) werden - soweit technisch möglich - zunächst einer Operation in kurativer Zielsetzung zugeführt. Nach Operation ist in diesen fortgeschrittenen Stadien eine adjuvante Radiotherapie (St John et al. 2006) indiziert, wobei diese immer als kombinierte Radio(chemo)therapie durchgeführt werden sollte, da sie in diesen Fällen sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert. Bernier und Cooper belegten dies in zwei voneinander unabhängigen Studien (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Für den Fall, dass die operierenden Fachdisziplinen Patienten in fortgeschrittenen Stadien (UICC III und IV A/B) - aufgrund der Tumorausdehnung oder des Allgemeinzustandes - als inoperabel einstufen ist eine primäre Radiotherapie Methode der Wahl, die ebenfalls als konkomitante Radio(chemo)therapie durchgeführt werden sollte (Pignon et al. 2009; Bourhis et al. 2007). Das gleiche gilt für Patienten in früheren Stadien (UICC I und II) die aufgrund anderer Faktoren - wie z.B. internistischer Begleiterkrankungen – als inoperabel eingestuft werden. Auch in diesen Stadien wurde gezeigt, dass die begleitende Chemotherapie sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Kontrolle verbessert (Pignon et al. 2009; Bourhis et al. 2007).

1.5 Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der adjuvanten Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich

Nach der Operation werden die Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (UICC-Stadien III und IVA/B) in kurativer Intention noch mit einer Radiotherapie behandelt. Als Standard ist dabei eine normofraktionierte Bestrahlung von 2 Gy ED/Tag, 5 Tage pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von mindestens ≥ 64 Gy anzusehen. Das Zielvolumen, wird mindestens mit 64 Gy bestrahlt und umfasst dabei die ehemalige Primärtumorregion sowie Regionen mit histologisch befallenen zervikalen Lymphknoten mit Kapseldurchbruch. Die weiteren Lymphknotenstationen/Level des Kopf-Hals-Bereiches, in denen ebenfalls histopathologisch befallene Lymphknoten festgestellt werden konnten sowie Stationen ohne nachgewiesenen Befall, die jedoch ein Rezidivrisiko aufwiesen, werden bis zu einer Dosis von 50-60 Gy bestrahlt (Grégoire et al. 2003). Welche der Lymphknotenlevel ohne histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall in das Zielvolumen eingebracht werden, wird bei jedem Patienten individuell festgelegt und hängt von der Tumorlokalisation

sowie dem pT- und pN-Stadium des Tumors ab (Grégoire et al. 2003; Chao et al. 2002; Eisbruch et al. 2002; Grégoire et al. 2000).

Seit Ende der 1990er Jahre stellte sich immer mehr heraus, dass die begleitende Chemotherapie die Prognose der postoperativ bestrahlten Patienten verlängert (Bauchaud et al. 1996; El-Sayed and Nelson 1996; Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Die beiden unabhängigen Studien von Bernier und Cooper zeigten bessere lokoregionäre Kontrollraten sowie ein besseres Überleben zugunsten der kombinierten Radio(chemo)therapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Eine weitergehende Analyse deutet darauf hin, dass extrakapsuläres Wachstum befallener Lymphknoten und mikroskopisch befallene Resektionsränder die beiden wichtigsten prognostischen Parameter darstellen und eine kombinierte Radio(chemo)therapie bei Vorliegen eines der beiden Faktoren auf jeden Fall eingesetzt werden sollte (Bernier et al. 2005). Dieser Zusammenhang wurde durch mehrere Metaanalysen bestätigt (Franchin et al. 2009; Pehlivan et al. 2009). Seitdem ist die konkomitante Radio(chemo)therapie in der postoperativen Radiotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore als Standard anzusehen. Als prognostische Faktoren bei der postoperativen Radio(chemo)therapie sind das Tumorstadium (T / N / UICC) (Bourhis et al. 2007), das Grading (Adelstein und Leblanc 2006), das Geschlecht (Baatenburg de Jong et al. 2001; Bourhis et al. 2007), das Alter, der präradiotherapeutische Hämoglobinwert (Christiansen et al. 2004) sowie der R-Status zu werten (Johnson et al. 1981; Shah et al. 1976; Bartelink et al. 1982; Bataini et al. 1989; Bernier und Bataini 1986; Griffin et al. 1984). Die Tumorlokalisation ist ebenfalls als prognostischer Marker zu werten. Studien dazu haben gezeigt, dass Larynxtumore im Vergleich zu den anderen Tumoren eine bessere Prognose haben (Baatenburg de Jong et al. 2001).

Das optimale Chemotherapie-Schema ist noch nicht bekannt und bedarf weiterer Studien. Es scheint jedoch so, daß Cisplatin-haltige Schemata die beste Wirksamkeit besitzen (Bourhis et al. 2007; Adelstein et al. 2003). Die gängigsten Schemata sind 100 mg/m^2 an den Tagen 1, 22 und 43 der Radiotherapie (Rades et al. 2008), 40 mg/m^2 wöchentlich während der Radiotherapie (Geeta et al. 2006), 20 mg/m^2 über 5 Tage in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie (Rades et al. 2012) oder die Gabe einer geringen Dosis Cisplatin von 6 mg/m^2 an jedem Bestrahlungstag (Wolff et al. 2009 b).

1.6 Akut- und Spätnebenwirkungen einer Radiotherapie im Kopf- Halsbereich

Die Nebenwirkungen der Radiotherapie werden in Akut- (während der Therapie bzw. bis zu 90 Tage danach) und in Langzeit/Spät-Nebenwirkungen (später als 90 Tagen nach Therapie) eingeteilt (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004, Trotti et al. 2000). Zu den akuten Nebenwirkungen gehören die Dysphagie, die Mukositis, die Radiodermatitis, die Übelkeit sowie Veränderungen im Blutbild. Weiterhin werden diese Akutreaktionen nach Common-Toxicity-Criteria (CTC-Kriterien) systematisch in 5 unterschiedliche Schweregrade eingeteilt: Grad 0 beschreibt hierbei Verlauf ohne Nebenwirkungen, bei Grad 1 kommt es zu milden unerwünschten Nebenwirkungen, bei Grad 2 zu moderaten unerwünschten Nebenwirkungen. Der Grad 3 beschreibt schwere Nebenwirkungen, der Grad 4 lebensbedrohliche Nebenwirkungen und Grad 5 beschreibt tödlich verlaufende Nebenwirkungen (Sinn et al. 2003; Trotti et al. 2003).

Bei der Dysphagie unterscheidet man die in Tabelle 11 dargestellten 4 Schweregrade (Kaufmann et al. 2006): Bei Grad 1 kommt es zu einem geringen Wundsein, einem Erythem oder einer schmerzlose Erosion. Grad 2 beschreibt mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme, Erosionen und Dysphagie, wobei hier noch keine Analgetika indiziert sind. Bei Grad 3 kommt es dann, aufgrund von schmerzhaften Erythemen, Ulzera und starker Dysphagie, zur Anwendung von Analgetika. Bei Patienten mit einer Dysphagie Grad 4, besteht die Indikation für eine parenterale oder enterale Ernährung, da die orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist.

Die Mukositis bzw. Stomatitis wird in 4 Schweregrade eingeteilt (Tabelle 9) (Kaufmann et al. 2006): Der Grad 1 beschreibt ein geringes Wundsein mit Erythem und/oder schmerzloser Erosion. Bei Grad 2 kommt es zusätzlich zu einem mäßigen Schmerzempfinden und ggf. zu einem Ödem. Zur Mukositis Grad 3 gehören Ulzera, Ödeme sowie stark schmerzhafte Erytheme die nur noch eine flüssige Nahrungsaufnahme ermöglichen. Bei Grad 4 ist eine parenterale Nahrungsgabe notwendig.

Die Radiodermatitis teilt man, wie in Tabelle 10 dargestellt, in 4 Schweregrade ein (Kaufmann et al. 2006): Bei Grad 1 kommt es zu einer leichten Rötung und einer reduzierten Schweißsekretion, der Grad 2 beschreibt das erste Auftreten von Epitheliolysen mit einem mäßigen Ödem. Bei Grad 3 treten feuchte Epitheliolysen auf, welche eine intensive lokale Therapie notwendig machen. Bei Grad 4 muss aufgrund von Nekrosen und tiefen Ulzera chirurgisch interveniert werden.

Veränderungen des Blutbildes werden ebenfalls in nach den CTC-Kriterien eingestuft (siehe

Tabelle 13). Sie können durch die Bestrahlung des blutbildenden Knochenmarks auftreten.

Die Übelkeit wird lediglich in drei Schweregrade eingeteilt, wobei bei Grad 1 eine normale Nahrungsaufnahme möglich ist, bei Grad 2 leiden die Patienten unter deutlicher Übelkeit was dazu führt, daß nur noch eine mäßige Nahrungsaufnahme möglich ist. Bei Grad 3 ist aufgrund der starken Übelkeit eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich (siehe Tabelle 12) (Kaufmann et al. 2006).

Die Spätnebenwirkungen werden nach dem LENT-SOMA-System klassifiziert und ebenfalls in 5 Schweregrade unterteilt. (LENT (= late effects on normal tissues); -SOMA (=subjective, objective, management, analytic), (Rubin et al. 1995). Zu ihnen gehören die chronische Xerostomie, chronische Hautveränderungen, Störungen des Geschmacksinnes, das Auftreten eines Lymphödems im Halsbereich sowie selten auch Fistelbildungen und Osteoradionekrosen.

Hierbei beschreibt Grad 0 keine Toxizität und Grad 5 den totalen Verlust der Organstruktur/-funktion bis zum Tod. Hier gibt es jedoch auch Nebenwirkungen - wie zum Beispiel die Geschmacksstörungen – wo nur 2 bzw. 3 Schweregrade beschrieben werden. Das LENT-SOMA-System steht für eine einfache Anwendung, Präzision, leichte Verständlichkeit, Reproduzierbarkeit und die Beschreibung der Schwere der Nebenwirkungen in aufsteigender Reihenfolge. Das SOMA- System beschreibt mit dem Wort ‘subjective‘ die subjektiv empfundene Schmerzsymptomatik des Patienten. Diese wird unterteilt in gelegentlich, intermittierend, persistierend und refraktär. Unter dem Wort ‘objective‘ werden objektiv erfasste Parameter, wie z.B. Ödeme oder Gewichtsverlust durch körperliche Untersuchungen, Laborergebnisse oder Bildgebung, beschrieben. Das Wort ‘management‘ steht für Reversibilität und die Behandlungsmöglichkeiten. Bei 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. Das Wort ‘summary‘ steht für eine Zusammenfassung aller Faktoren, damit kann dann ein endgültiger Grad der Spättoxizität gebildet werden (Rubin et al. 1995). Das LENT-SOMA-System erfasst jedoch nicht das Auftreten von Zweittumoren (Seegenschmidt et al. 2000).

Eine Xerostomie Grad 1 beschreibt eine geringe Mundtrockenheit mit zähem Speichel, bei einer Xerostomie Grad 2 leiden die Patienten unter einer mäßigen Mundtrockenheit mit sehr zähem Speichel. Bei der Xerostomie Grad 3 hat der Patient eine komplette Mundtrockenheit, die einer Flüssigkeitszufuhr bedarf. Bei Grad 4 kommt es zu akuten Nekrosen und Ulzera, die eine parenterale Ernährung notwendig machen (siehe Tabelle 14). Von chronischen Hautveränderungen spricht man bei Pigmentverschiebungen, Dauerepilation. Hautatrophie,

Teleangiektasien, subkutane Fibrosen, sowie Ulzera und Narben (Kaufmann et al. 2006).

Der Verlust des Geschmacksinns wird in 2 Schweregrade eingeteilt, hierbei beschreibt Grad 1 eine geringe und Grad 2 eine deutliche Veränderung. Die Fistelbildung, die Osteoradionekrosen sowie das Lymphödem im Halsbereich werden nicht in unterschiedliche Grade eingeteilt, sondern beschreiben lediglich, ob es zu einem Auftreten kam oder nicht.

1.7 Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm

Das unterschiedliche Ansprechen maligner Tumoren auf eine Radio-, bzw. Radio(chemo)therapie lässt sich gut am Beispiel lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches nach adjuvanter Radio(chemo)therapie zeigen: Einige dieser Patienten erleiden nach Therapie keinen Rückfall der Erkrankung und werden langfristig geheilt, bei anderen kommt es zu einem raschen Tumorrezidiv. Außerdem unterscheiden sich die Patienten im Hinblick auf die Strahlenempfindlichkeit in Bezug auf ihr „Normalgewebe“. Klinisch erkennt man das daran, dass bei einigen Patienten starke Akutreaktionen unter der Therapie auftreten, wohingegen sie bei anderen Patienten mehr oder weniger ausbleiben. Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich jetzt die Frage, ob eine vermehrte Strahlensensitivität des Normalgewebes einzelner Patienten mit dem Tumoransprechen korreliert, also ob ein Patient, der unter vermehrten Akutreaktionen unter der Therapie leidet, im Vergleich zu Patienten ohne Akutreaktionen ein besseres Tumoransprechen und somit auch eine bessere Prognose hat. Zu dieser klinisch interessanten Fragestellung gibt es bisher nur wenige Daten in der Literatur. Bonner et al. veröffentlichten hierzu erste Ergebnisse bezüglich einer primären, kombinierten Radio-Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (Bonner et al. 2006), die von Wolff et al. in mehreren retrospektiven Studien bei sowohl ebenfalls primärer Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (Wolff et al. 2010 b) als auch anderen Tumorentitäten (Wolff et al. 2009 a; Wolff et al. 2010 a) bestätigt wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Studie zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen Akutreaktionen unter Radiotherapie und Therapieergebnissen in Bezug auf das Überleben und die loko-regionäre Kontrolle bei, in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen, adjuvant bestrahlten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich besteht. Hierzu wird ein Patientenkollektiv von insgesamt 294 Patienten aus den Jahren 09/1994 bis 10/2008

retrospektiv analysiert. Zuerst 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 erfasst. In der daran 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. höhergradige Akutreaktionen, Tumorstadien, histopathologisches Grading, Tumorlokalisationen, präradiotherapeutischer Hämoglobinwert, begleitende Chemotherapie - analysiert. Hierbei wird vor allem darauf geachtet, ob in diesem Kollektiv das Auftreten höhergradiger Akutreaktionen unter Radio(chemo)therapie statistisch unabhängig von anderen Faktoren mit der Prognose in Verbindung gebracht werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv / Einschlusskriterien

Von September 1994 bis Oktober 2008 wurden 294 Patienten aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich adjuvant mit einer Radio(chemo)therapie in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Das Kollektiv bestand ausschließlich aus Patienten mit einem operablen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder Larynx ohne Fernmetastasen, die aufgrund des Allgemeinzustandes vor Therapie einem kurativen Behandlungskonzept aus Operation und anschließender Radio(chemo)therapie zugänglich waren.

Von den Patienten waren 251 männlich und 43 weiblich. Die Altersverteilung lag zwischen 23,7 und 82,3 Jahren (Median 56,95 Jahre). Bei 85 Patienten befand sich der Primarius im Bereich der Mundhöhle, bei 111 Patienten im Bereich des Oropharynx, bei 42 Patienten im Bereich des Hypopharynx und bei 56 im Bereich des Larynx.

In der Ausdehnung des Primärtumors wiesen 39 Patienten einen pT1, 83 einen pT2, 92 einen pT3 und 80 einen pT4 Tumor auf. Im Kollektiv gab es außerdem 82 Tumoren mit pN0-Status, 55 wiesen bei Diagnosestellung einen pN1-Status auf, 140 einen pN2-Status und 17 einen pN3-Status. Alle Karzinome wurden histologisch als Plattenepithelkarzinome beschrieben. Davon waren 3 histopathologisch als G1, 247 G2 und 44 G3 eingestuft.

Die Tumoren wurden gemäß der Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer (UICC / AJCC) eingeteilt. (Sobin et al. 2002) 13 Patienten wurden demzufolge als UICC I, 36 als UICC II, 164 als UICC III A und 81 als UICC III B eingestuft.

Tabelle 15 fasst die Charakteristika der untersuchten Patientenkollektivs zusammen.

2.2 Untersuchung vor Radiotherapie

Vor der Therapie durchliefen die Patienten eine ausführliche Anamnese und eine HNO-Untersuchung mit Biopsie (Laryngoskopie, obere Bronchoskopie, Ösophagoskopie und HNO-Endoskopie, die auch eine Panendoskopie in Vollnarkose beinhaltet). Zusätzlich wurden sie klinisch untersucht. Eine Computertomographie des Kopf-Hals-Bereiches mit Kontrastmittel erfolgte zur Untersuchung der loko-regionären Tumorausbreitung. Zur Bildgebung gehörte zum Ausschluss von Fernmetastasen oder Zweittumoren ein Röntgen-Thorax und eine sonographische Abdominaluntersuchung. Weiterhin wurden ein komplettes Blutbild, eine biochemische Analyse inklusive Leber- und Nierenparameter und ein EKG durchgeführt.

2.3 Radio(chemo)therapie

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurden sowohl bei der Radiotherapie als auch bei der Chemotherapie unterschiedliche Behandlungskonzepte durchgeführt:

2.3.1 Radiotherapie

Von September 1994 bis Dezember 2004 wurden 188 Patienten mit einer konventionell geplanten Radiotherapie normofraktioniert (2 Gy am Tag an 5 Tagen in der Woche) behandelt. Das Zielvolumen umfasste dabei über lateral opponierende Gegenfelder die ehemalige Primärtumorregion sowie die kranialen regionären zervikalen Lymphknoten bis zu einer Dosis von 50 Gy. Das Rückenmark wurde bei 36 Gy 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 3 cm Herdtiefe realisiert. Nach 50 Gy wurde eine 3D-konformale Radiotherapientechnik für den Boost verwendet. Der Boost wurde bis zu einer kumulativem Gesamtdosis von 60 Gy appliziert und umfasste die ehemalige Primärtumorregion einschließlich befallener Lymphknotenstationen mit Kapseldurchbruch. Insgesamt wurde die maximale Bestrahlungsdosis Rückenmark auf 45 Gy limitiert.

Von Dezember 2004 bis Januar 2009 wurden 106 Patienten mit einer normofraktionierten

Radiotherapie von Beginn an mit einer 3D-konformalen Bestrahlung behandelt. Die normofraktionierte Radiotherapie wurde auch hier mit 2 Gy am Tag über 5 Tage in der Woche angewandt. Die ehemalige Primärtumorregion, die befallenen Lymphknoten sowie potenziell befallene Gebiete, einschließlich der supraklavikulären Region, wurden in einer ersten Phase bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Anschließend wurden der Primärtumor und die Lymphknotenregionen mit histopathologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch mit einem Boost bis zu einer Gesamtdosis von 64 Gy bestrahlt. Die maximale Bestrahlungsdosis am Rückenmark wurde auch hier auf 45 Gy limitiert.

2.3.2 Begleitende Chemotherapie

Bis Dezember 2001 wurden die Patienten ausschließlich mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt. Ab Januar 2002 wurden sie begleitend mit einer auf Cisplatin basierenden intravenösen Chemotherapie behandelt. Ausnahmen bildeten hierbei Patienten, die Chemotherapie ablehnten, in einem schlechten Allgemeinzustand waren oder unter einer eingeschränkten Nierenfunktion litten. Die begleitende Chemotherapie wurde wie folgt verabreicht:

15 Patienten bekamen $100\text{mg}/\text{m}^2\text{Körperoberfläche}/\text{d}$ an den Tagen 1, 21 und 42 der Radiotherapie, 24 Patienten bekamen $20\text{mg}/\text{m}^2\text{Körperoberfläche}/\text{d}$ über 5 Tage in der ersten und fünften Woche der Bestrahlung, 52 Patienten erhielten $6\text{mg}/\text{m}^2\text{Körperoberfläche}/\text{d}$ an jedem Tag der Radiotherapie.

2.4 Dokumentation der Toxizität

Die Akuttoxizität wurde während der Radio(chemo)therapie wöchentlich und in jeder zweiten Woche nach Behandlungsende bis zum Abklingen der Akutnebenwirkungen nach den CTC-Kriterien erfasst und dokumentiert. In der Folge wurde die chronische Toxizität mindestens jährlich dokumentiert. Die Toxizität wurde entsprechend den CTC-Kriterien für akute Nebenwirkungen (Cox et al. 1995; Trotti et al. 2000; Trotti et al. 2003) und entsprechend den LENT-Kriterien für Spätnebenwirkungen und chronische Toxizität bewertet (Rubin et al. 1995; Seegenschmiedt et al. 2000; Hendry et al. 2006). Akute Organtoxizitäten (Hautreaktion

und/oder Mukositis und/oder Dysphagie) ≥ 3 wurden dabei als höhergradige Akuttoxizität eingestuft. Akutnebenwirkungen \geq Grad 3 wurden dabei vor Beginn der statistischen Analysen deshalb als Grenzwert der höhergradigen Toxizität ausgewählt, da ab einer Organtoxizität diesen Grades mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität zu rechnen ist.

2.5 Dokumentation des Therapieerfolgs und Follow-up

Im Anschluss an die Radio(chemo)therapie erfolgten für mindestens 2 Jahre weiterhin vierteljährliche HNO-ärztliche Nachsorgeuntersuchungen mit einer klinischen Untersuchung bei Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv einer CT des Kopf-Hals-Bereiches sowie bei Verdacht auf Fernmetastasen mit entsprechenden bildgebenden Maßnahmen. Bei verdächtigen Befunden wurde eine Biopsie zur histologischen Untersuchung entnommen. Ergab sich 2 Jahre nach Radio(chemo)therapie kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Metastasierung, wurden die Nachsorgeintervalle verlängert (zunächst halbjährliche, schließlich jährliche Nachsorgeuntersuchungen).

2.6 Statistik

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten wurde ab dem Tag der histopathologischen Diagnose berechnet. Mit der Kaplan-Meier Methode (Kaplan und Meier 1958) wurde das Gesamtüberleben und die Rate der loko-regionären 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 (Platinbasiert versus nicht Platinbasiert) und Technik der Radiotherapie) wurden univariat und multivariat (Cox-Regression) bezüglich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben als auch auf die lokale Kontrolle geprüft. Jeder der statistischen Tests 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 Nachbeobachtungszeit und Gesamtüberleben

Der Medianwert der Nachbeobachtungszeit betrug 105,2 Monate (8,7 - 158,1 Monate). Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 118 Patienten (40,1%) und 176 Patienten (59,9%) waren verstorben. 166 von den 176 (94%) Patienten verstarben tumorbedingt während 10 Patienten interkurrent aufgrund anderer Ursachen (erhöhtes Alter oder Komorbiditäten, die nicht durch den Kopf-Hals Tumor oder dessen Behandlung bedingt waren) verstarben. Insgesamt betragen die 3- und 5-Jahres Gesamtüberlebensraten 58% und 46% (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 39 von 294 Patienten (13,3%). Der Medianwert bis zu einem Rezidiv betrug 12 Monate (5,2 bis 150,7 Monate). Bei 30 dieser Patienten (77%) war das initiale Rezidiv lokal (im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion), bei 6 Patienten (20%) regional (in Bereich des loko-regionären Lymphabflussgebietes) und bei 3 Patienten lokal und regional. Fernmetastasen traten bei 36 von 294 Patienten (12,2%) während der Nachbeobachtungszeit auf (17 Patienten pulmonale Metastasen, 10 Patienten ossäre Metastasen, 4 Patienten hepatische Metastasen und 5 Patienten mediastinale Lymphknotenmetastasen). Zusammenfassend betrug die loko-regionäre Kontrolle nach 3 Jahren 87% und nach 5 Jahren 84% (Abbildung 2).

3.3 Toxizität

Insgesamt wurde die Therapie gut toleriert. Toxizitäts-bedingte Veränderungen des Therapieschemas waren aus diesem Grund nur selten notwendig. 288 von 294 Patienten (98,0%) erhielten die geplante Gesamtdosis der Radiotherapie. 91 von 294 Patienten (31,0%) des Kollektivs wurden mit einer simultanen Chemotherapie behandelt, dabei wurde bei 85

von 91 Patienten (93,4%) eine kumulative Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m²Körperoberfläche Cisplatin verabreicht.

Zu einer akuten Organtoxizität kam es wie folgt:

284 von 294 Patienten (96,6%) entwickelten während der Radiochemotherapie eine Mukositis während (86 Patienten Grad 1 (30,3%); 139 Patienten Grad 2 (48,9%); 59 Patienten Grad 3 (20,8%)). Eine akute Hautreaktion entwickelte sich bei 286 von 294 Patienten (97,3%), (118 Patienten Grad 1 (41,3%); 144 Patienten Grad 2 (50,3%); 24 Patienten Grad 3 (8,4%)). Bei 222 von 294 Patienten (75,5%) kam es zu einer Dysphagie (132 Patienten Grad 1 (59,5%); 52 Patienten Grad 2 (23,4%); 38 Patienten Grad 3 (17,1%)). 46 der 294 Patienten (15,6%) entwickelten Übelkeit (27 Patienten Grad 1 (58,7%); 16 Patienten Grad 2 (34,8%); und 3 Patienten Grad 3 (6,5%)).

Eine Hämatoxizität trat wie folgt auf: Eine Anämie trat bei 38 von 294 Patienten (13,0%) auf (30 Patienten Grad 1 (78,9%) und 8 Patienten Grad 2 (21,1%)). Eine Leukopenie trat bei 94 von 294 Patienten (32,0%) auf (48 Patienten Grad 1 (51,1%); 28 Patienten Grad 2 (29,8%); 13 Patienten Grad 3 (18,8%) und 5 Patienten Grad 4 (5,3%)). Eine Thrombozytopenie trat bei 24 von 294 Patienten (8,2%) auf (10 Patienten Grad 1 (41,7%); 8 Patienten Grad 2 (33,3%) und 6 Patienten Grad 3 (25%)).

Die chronische Toxizität wurde bei den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen folgendermaßen dokumentiert: 228 von den 294 Patienten (77,6%) entwickelten eine Xerostomie, wobei bei 188 Patienten eine Xerostomie Grad 1 (82,5%) und bei 40 Patienten eine Xerostomie Grad 2 (17,5%) diagnostiziert wurde. 30 von 294 Patienten (10,2%) entwickelten eine Heiserkeit und 98 von 294 Patienten (33,3%) einen Geschmacksverlust (93 Patienten Grad 1 (94,9%); 5 Patienten Grad 2 (5,1%)). Bei 7 von 294 Patienten (2,4%) trat eine subakute Fibrose Grad 2 auf und 3 von den 294 Patienten (1,0%) mussten aufgrund eines Lymphödems Grad 2 behandelt werden. 1 Patient (0,3%) entwickelte eine Fistel im lateralen Halsdreieck. Eine Übersicht über die beobachteten Akut- und Spättoxizitäten liefert Tabelle 16.

3.4 Einfluss von höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose

Die Patienten, die unter einer höhergradigen akuten Organtoxizität CTC-Grad ≥ 3 in Form von Dysphagie und/oder Mukositis und/oder Hautreaktionen litten, hatten eine bessere 5-Jahres Gesamtüberlebensrate (90% vs. 24%, $p < 0,01$) und loko-regionäre Kontrolle (97% vs.

74%; $p < 0,01$) als Patienten ohne höhergradige akute Organtoxizität. (Abbildung 3 und 4, Tabelle 17 und 18). Es konnte durch multivariate Analysen gezeigt werden, dass die statistisch signifikante Korrelation zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität und Gesamtüberleben im untersuchten Kollektiv statistisch unabhängig von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, UICC Stadium, Primärtumorlokalisation, T- und N-Stadium, histopathologisches Grading, Hämatotoxizität, präradiotherapeutischer Hämoglobinwert, begleitender Chemotherapie (ja oder nein)/Art der Chemotherapie oder der Radiotherapietechnik (konventionell oder 3D) war. Bei der loko-regionären Kontrolle ergab die multivariate Analyse einen Wert von $p < 0,01$. Von besonderer Bedeutung ist, dass der gefundene Zusammenhang zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität und Prognose in der multivariaten Analyse statistisch unabhängig von der begleitenden Chemotherapie oder Technik der Radiotherapie ist, da diese beiden Faktoren möglicherweise die Toxizität der Behandlung erheblich beeinflussen können. Fakt ist, dass detaillierte Analysen gezeigt haben, dass der Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität auf das Gesamtüberleben und die lokale und regionale Ausbreitung, statistisch gesehen für die vier folgenden Subgruppen gilt:

Patienten mit begleitender Chemotherapie, Patienten ohne begleitende Chemotherapie, Patienten die mit dem konventionellen radiotherapeutischen Behandlungsprogramm behandelt wurden und Patienten, die mit der 3D-Bestrahlung behandelt wurden (Abbildung 5, 6, 7, und 8; Tabellen 16 und 17). Bei Patienten, die ausschließlich mit Bestrahlung behandelt wurden, lag die Gesamtüberlebensrate und die loko-regionäre Kontrolle bei höhergradiger akuter Organtoxizität bei 89% und 98%. Verglichen mit Patienten ohne höhergradiger akuter Organtoxizität lagen sie bei 24% und 77% ($p < 0,01$ für das Gesamtüberleben und $p < 0,01$ für die loko-regionäre Kontrolle). Ähnlich war dies bei den Patienten die mit der kombinierten Radio(chemo)therapie behandelt wurden. Diese Patienten mit höhergradiger akuter Organtoxizität hatten eine 5 Jahresüberlebensrate und loko-regionäre Kontrolle von 94% und 94% verglichen mit den Patienten ohne höhergradige akute Organtoxizität wo sie bei 20% und 65% lag ($p < 0,01$ für das Gesamtüberleben und $p = 0,02$ für die loko-regionäre Kontrolle). Der Vorteil in der 5 Jahres Überlebensrate und der loko-regionären Kontrolle für Patienten mit höhergradiger akuter Organtoxizität zeigte sich auch in den Subgruppen betreffend der Patienten, die nach konventioneller Bestrahlungsplanung behandelt wurden (Gesamtüberleben: 90% gegenüber 26%, $p < 0,01$; loko-regionäre Kontrolle: 96% gegenüber 75%, $p < 0,01$) und der Patienten, die mit einer 3D-geplanten Bestrahlung behandelt wurden (Gesamtüberleben: 88% gegenüber 16%, $p < 0,01$), loko-regionäre Kontrolle 100% gegenüber 71%, $p < 0,01$).

Detaillierte Analysen zeigten, dass bezüglich des Einflusses höhergradiger akuter Organtoxizität die Faktoren Mukositis ($p < 0,01$), Dysphagie ($p < 0,01$) und Hautreaktion ($p < 0,01$) in der 3 und 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate die größte Auswirkung auf die Prognose haben. Sie zeigten einen statistisch signifikanten Effekt im Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben bei Patienten, die unter einer Mukositis litten, betrug nach 3 Jahren bei Grad 0 50%, bei Grad 1 56%, bei Grad 2 45% und bei Grad 3 93%. Nach 5 Jahren lag es bei Grad 0 30%, bei Grad 1 41%, bei Grad 2 33% und bei Grad 3 88% ($p < 0,01$ und $p = 0,50$ in uni- bzw. multivarianter Analyse) (Abbildung 13). Das Gesamtüberleben bei Patienten, die unter einer Dysphagie litten, betrug nach 3 Jahren bei Grad 0 55%, bei Grad 1 55%, bei Grad 2 53% und bei Grad 3 94%. Nach 5 Jahren betrug es bei Patienten mit einer Dysphagie bei Grad 0 39%, bei Grad 1 42%, bei Grad 2 38% und bei Grad 3 94% ($p < 0,01$ und $p = 0,96$ in uni- bzw. multivarianter Analyse) (Abbildung 14). Das Gesamtüberleben bei Patienten, die unter Hautreaktionen litten, betrug nach 3 Jahren bei Grad 0 50%, bei Grad 1 53%, bei Grad 2 58% und bei Grad 3 90%. Nach 5 Jahren betrug es bei Grad 0 33%, bei Grad 1 45%, bei Grad 2 42% und bei Grad 3 84% ($p < 0,01$ und $p = 0,8$ in uni- bzw. multivarianter Analyse) (Abbildung 15).

3.5 Weitere prognostische Faktoren

Ein weiterer statistisch signifikanter prognostischer Faktor im untersuchten Kollektiv war das T-Stadium. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug im T-Stadium 1 78%, im T-Stadium 2 61%, im T-Stadium 3 92% und im T-Stadium 4 80%. Nach 5 Jahren betrug Es im T-Stadium 1 62%, im T-Stadium 2 46%, im T-Stadium 3 44% und im T-Stadium 4 40% ($p < 0,01$ und $p = 0,19$ in uni- bzw. multivarianter Analyse) (Abbildung 16). Im Gegensatz dazu ergaben die Analysen der Subgruppen Geschlecht, N-Stadium, UICC-Stadium, histopathologisches Grading, Chemotherapie (ja oder nein) und Radiotherapietechnik, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate. Dies kann eventuell daran liegen, dass es in den verschiedenen Untergruppen zu kleine Fallzahlen gab. Bei der loko-regionären Kontrolle konnte neben der höhergradigen akuten Organtoxizität für keinen zusätzlich analysierten Faktor (s.o.) ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Die Tabellen 17 und 18 fassen alle Parameter und p-Werte der uni- und multivarianten Analysen in Bezug auf die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate und loko-regionäre Kontrolle zusammen.

4 Diskussion

4.1 Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität unter onkologischer Therapie als prognostisch günstiger Faktor

Die in dieser Arbeit herausgearbeiteten Ergebnisse erhärten die Hypothese, dass eine höhergradig auftretende Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie als positiver prognostischer Marker zu werten ist. Bei Patienten mit einem operablen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals Bereich, die mit kurativem Ansatz zunächst operiert und dann adjuvant radio(chemo)therapiert wurden, fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität unter primärer Radio(chemo)therapie und der Gesamtüberlebensrate bzw. der loko-regionären Kontrolle. Im Detail betrug die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate bei den Patienten mit höhergradiger akuter Organtoxizität 90%, in der Gruppe ohne höhergradige Organtoxizität betrug diese 24%. Die loko-regionäre Kontrolle war bei den Patienten mit höhergradiger Organtoxizität ebenfalls signifikant besser (97% gegenüber 74%). In einer univarianten Analyse zeigte jede einzelne Nebenwirkung (Dysphagie, Mukositis, Hautreaktion,) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Multivariate Analysen zeigten, dass dieser Zusammenhang bestehen bleibt wenn der Patient wenigstens an einer dieser Nebenwirkungen leidet. Auffallend war, dass der Einfluss von höhergradiger akuter Organtoxizität auf das Gesamtüberleben und die loko-regionäre Kontrolle statistisch unabhängig von möglichen Einflüssen anderer prognostischer Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, Primärtumorlokalisation, N-Stadium, UICC-Stadium, histologisches Grading, Durchführung, Art der begleitenden Chemotherapie, Schema der begleitenden Chemotherapie, Hämatotoxizität oder Technik der Radiotherapie ist.

Durch den langen Analysezeitraum und die dadurch bedingten unterschiedlichen Therapieschemata, handelt es sich in dieser Arbeit um ein relativ inhomogenes Kollektiv, so dass ein statistischer Bias vorhanden sein kann. Aufgrund dessen kann trotz der Signifikanz in der multivarianten Analyse ein Einfluss von anderen Faktoren nicht ganz ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit und die Hypothese, dass eine höhergradig auftretende Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie als positiver prognostischer Marker zu werten ist, werden dennoch durch einige vorausgegangene Studien unterstützt:

In einer ähnlichen Arbeit kamen Wolff et al. (2010 b) zu vergleichbaren Ergebnissen wie in dieser Studie, und zwar ebenfalls bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-

Tumoren. Hier bestand das Patientenkollektiv aus 254 Patienten, welche von Januar 1991 bis Oktober 2008 aufgrund eines inoperablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich mit einer primären Radio(chemo)therapie in kurativer Absicht in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Es zeigte sich ebenfalls 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%).

Ebenfalls von Wolff et al. (2010 a) wurde untersucht, ob es auch bei der Behandlung von Analkarzinomen eine Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität unter primärer Radio(chemo)therapie und der Prognose gibt. Hier bestand das Kollektiv aus 72 Patienten, von denen 10 an einem Analkarzinom im UICC-Stadium I, 28 an einem im 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 des gesamten Beckens inklusive der illiakalen und inguinalen Lymphknoten therapiert. Die Gesamtdosis betrug dabei 50,4 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Die begleitende Chemotherapie wurde in Form von 2 Zyklen 5-FU und Mitomycin C appliziert. Die während der Therapie aufgetretene Organtoxizität (Hautreaktion und/oder Proktitis/Enteritis und/oder Cystitis) wurde wöchentlich erfasst und ab einem CTC-Grad ≥ 3 als höhergradig eingestuft. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität auch hier eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate und eine signifikant höhere loko-regionäre Kontrolle hatten. Bei den Patienten die unter einer höhergradigen Organtoxizität litten lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 97 %, bei den Patienten ohne höhergradige Organoxizität lag diese lediglich bei 30% ($p=0,01$). Die loko-regionäre Kontrolle bei den Patienten mit höhergradiger Organtoxizität lag ebenfalls bei 97%, in der Gruppe ohne höhergradige Organtoxizität befand sie sich bei 30% ($p=0,03$) (Wolff et al. 2010 a).

In einer weiteren Studie von Wolff et al. (2009) wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität während präoperativer Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen und histopathologisch kompletter Tumorregression nach totaler mesorektaler Exzision gibt. Hier wurde ein

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. Präoperativ bestand die Therapie aus einer normofraktionierten Bestrahlung mit 50,4 Gy (Einzeldosis 1,8 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. Bei 35 Patienten kam es zu einer akuten Organtoxizität ≥ 2 nach CTC. In dieser Gruppe erreichten 26% der Patienten eine komplette Tumorregression. Bei den Patienten ohne akute Organtoxizität (CTC-Grad < 2) wurde lediglich bei 9% ($p=0,04$) eine komplette Tumorregression erreicht (Wolff et al. 2009).

Ähnlich beschrieben Dahl et al. (1994) einen Zusammenhang zwischen gesundem Darm und der Strahlensensitivität eines Tumors. In dieser Studie bekamen Patienten, die an einem Rektumkarzinom erkrankt waren, eine präoperative Radiotherapie mit 31,5 Gy in 18 Fraktionen und wurden in 2 Gruppen unterteilt. Eine Subgruppe bekam Medikamente im Verlauf der Radiotherapie, da die Patienten unter der Radiotherapie eine Diarrhö entwickelten. Die Gruppe, die die Medikamente erhielten, hatte signifikant kleinere Tumoren während der Operation (2,5cm gegenüber 3,5cm, $p<0,05$). Patienten ohne Radiotherapie-induzierter Diarrhoe hatten gleichzeitig höhere Rückfallraten (37,5% gegenüber 14,3%, $p=0,01$). Bei den Patienten mit einer Diarrhoe WHO-Grad 3 und 4 war die krankheitsspezifische Überlebensrate gegenüber den Patienten mit kleinen oder nur minimalen Radiotherapie-induzierten Beschwerden am Darm nach 1, 5 und 10 Jahren ebenfalls signifikant besser ($p=0,02$) (89,5%, 75,9% und 65,1% verglichen zu 83,5%, 49,3% und 44,4%). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reaktionen am unbestrahlten Darm im Vergleich zu denen am bestrahlten Darm, eventuell im Zusammenhang mit der Strahlensensitivität des vom selben Gewebe abstammenden Tumors, stehen (Dahl et al. 1994; Wolff et al. 2009).

Kuhnt et al. untersuchten 1998 in ihrer Studie, ob ein Zusammenhang zwischen Akutreaktionen unter adjuvanter Radiotherapie bei mastektomierten Patientinnen und der Rezidivrate besteht. Hier wurde das aus 194 Patientinnen bestehende Kollektiv von 1984 bis 1991 nach einer Mastektomie aufgrund eines Karzinoms der Mamma in der Abteilung Strahlentherapie der Martin-Luther-Universitätsklinik Halle-Wittenberg postoperativ bestrahlt. Strahleninduzierte Hautreaktionen wurden, während der wöchentlichen Untersuchung, in milde-, moderate- und schwere Erytheme eingeteilt. 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. Kam es unter der Therapie zu einer Pneumonitis

und/oder einer Dysphagie, so wurden diese in klinisch symptomatisch oder asymptomatisch bzw. bildgebend (Pneumonitis) sichtbar oder nicht sichtbar eingeteilt. Bei 13 Patientinnen (7%) kam es zu einer asymptomatischen Pneumonitis und bei 26 (13%) zu einer symptomatischen Pneumonitis. Ebenfalls wurde ein Differentialblutbild erstellt. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen, welche schwere Hauterytheme oder milde- bzw. moderate Erytheme zeigten, die aber mit einer Ösophagitis bzw. einer Pneumonitis (symptomatisch und asymptomatisch) einhergingen, in einem Zeitraum von 5 Jahren weniger Rezidive entwickelten als Patientinnen ohne diese Symptome (0% vs. 7%, $p=0,055$) (Kuhnt et al. 1998).

Bonner et al. untersuchten in einer Studie ebenfalls Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren, welche in kurativer Intention mit einer Kombination aus Radiotherapie und dem EGFR-Antikörper Cetuximab behandelt wurden (Bonner et al. 2010). Sie zeigten, dass Patienten die unter einer höhergradigen akuten toxischen Hautreaktion litten eine bessere Prognose hatten als Patienten ohne diese Reaktionen. Diese randomisierte Studie stellte die alleinige Radiotherapie der kombinierten Radiotherapie mit Cetuximab gegenüber. An ihr 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%). 2010 veröffentlichten sie die Ergebnisse über die 5-Jahres-Überlebensrate. Auch hier zeigte die Gruppe mit der höhergradigen Toxizität eine signifikant höhere Gesamtüberlebensrate gegenüber der Gruppe mit geringerer Hautreaktion (68,8 Monate gegenüber 25,6 Monate; HR 0,49, 0,34-0,72; $p=0,002$) (Bonner et al. 2010).

Ein möglicher Ansatz, um zytogenetisch den Zusammenhang zwischen normalen und Tumorgewebe in der Radiosensitivität zu erklären, könnte die unterschiedliche Fähigkeit verschiedener Individuen sein, Doppelstrangbrüche nach ihrer Schädigung wieder zu reparieren. Strasser et al. beschäftigten sich 2007 mit dieser Hypothese. In dieser Studie wurden DNA-Doppelstrangbrüche in lymphoblastoiden Zelllinien (LCLs), Fibroblasten und Leukozyten von Probanden, Krebspatienten mit und ohne Spättoxizität Grad 3-4 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group-score) sowie von Spendern mit Strahlenempfindlichkeitssyndromen (Patienten mit heterozygotem oder homozygotem

Genotyp für Ataxia teleangiectatica (ATM) und Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS)), mit dem Ziel untersucht, Doppelstrangbruch-Reparaturfähigkeit als Marker zur Detektion von Strahlenempfindlichkeit zu verwenden. Dies basiert auf der Hypothese, dass erhöht strahlenempfindliche Zellen auf in-vitro-Bestrahlung eine erniedrigte Reparaturfähigkeit von Doppelstrangbrüchen zeigen. Epstein-Barr-Virus-(EBV-) transformierte lymphoblastoide Zelllinien von sechs gesunden Spendern, sieben Patienten mit heterozygotem oder homozygotem Genotyp für Ataxia teleangiectatica (ATM) und Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS), zwei Patienten mit Spättoxizität Grad 3-4 RTOG und eine Zelllinie mit einem Ligase-IV-/-Status mit ihrer Mutterzelllinie wurden untersucht. Des Weiteren wurden Fibroblasten von Patienten mit ATM bzw. NBS und zwei gesunden Kontrollpersonen sowie Leukozyten von 16 Gesunden und 22 Krebspatienten einschließlich sieben Patienten mit nachgewiesener Strahlenempfindlichkeit untersucht. Die Zellen wurden in vitro mit einer Einzeldosis zwischen 0 und 159 Gy bestrahlt. Der Initialschaden sowie der Restschaden nach einer Reparaturzeit von 8 bzw. 24 h wurde mit Hilfe der Gelelektrophorese gemessen (Strasser et al. 2007).

Im Gegensatz zu den Zellen, die von NBS-Patienten stammten, ließ sich sowohl in den Fibroblasten als auch in den lymphoblastoiden Zelllinien, bei den ATM-Zellen und der Ligase-IV-/-Zelllinie eine erniedrigte Doppelstrangbruch-Reparaturfähigkeit nachweisen. Die Doppelstrangbruch-Reparaturfähigkeit der Leukozyten aller 38 Patienten und Kontrollpersonen war sehr ähnlich, während die Leukozyten der Kontrollpersonen erniedrigte Initialschäden aufwiesen. Entsprechend konnten keine strahlenempfindlichen Krebspatienten durch erniedrigte Doppelstrangbruch-Reparaturfähigkeit identifiziert werden. Trotz der erhöhten klinischen Strahlenempfindlichkeit konnte keine signifikant erhöhte Anzahl von verbleibenden DNA-Doppelstrangbrüchen in den Leukozyten dieser Patienten gefunden werden. Mechanismen wie erlittene Mutationen oder gestörte Regelmechanismen in Zellzykluskontrolle oder Apoptose könnten dafür ursächlich sein. Folglich konnte die These einer hohen Radiosensitivität von Krebspatienten, welche eine fehlende Fähigkeit zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen aufweisen, nicht bestätigt werden (Strasser et al. 2007).

Borgmann et al. (2008) testeten, ob die chromosomale Radiosensitivität von in vitro bestrahlten Lymphozyten benutzt werden kann, um das Risiko von akuten Reaktionen nach der Radiotherapie vorherzusagen. Hierbei wurden zwei prospektive Studien durchgeführt. In der Studie A wurden 51 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren und in der Studie B 87 Patienten mit Brustkrebs untersucht. Zur Beurteilung der Akutreaktionen wurde der Radiation Therapy Oncology Group score (RTOG) verwendet. In beiden Studien wurden die Patienten

mit kurativer Radiotherapie behandelt. Der Haupttumor wurde mit einer Dosis von 55 Gy \pm Boost mit 11 Gy in Studie A bestrahlt. In Studie B mit 50,4 Gy \pm Boost mit 10 Gy. Die individuelle Radiosensitivität wurde anhand von 3 oder 6 Gy bestrahlten Lymphozyten festgelegt. Für das Scoring wurden die chromosomalen Deletionen verwendet. Akutreaktionen von Grad 2-3 zeigten sich bei 57% in der Studie A und bei 53% in der Studie B. Beide Studien zeigten eine beträchtliche Variation in der individuellen Radiosensitivität. Bei Patienten mit Grad 2-3 Reaktionen zeigte sich eine steigende individuelle Radiosensitivität ab 6 Gy (Studie A, $p=0,238$; Studie B, $p=0,023$). Bei Patienten in Studie B mit einem kleineren Brustvolumen trat die individuelle Radiosensitivität als Akutreaktion besonders stark hervor ($p=0,00025$). Kein klarer Zusammenhang zu Akutreaktionen wurde bei Patienten die mit 3 Gy bestrahlt wurden gefunden. Zusammenfassend kann man also sagen, dass eine individuelle Radiosensitivität ab 6 Gy eine gute Vorhersage für das Risiko von Akutreaktionen nach kurativer Strahlentherapie ist (Borgmann et al. 2008).

Auch unabhängig von Bestrahlung konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie und dem Therapieansprechen herausgearbeitet werden. So verglichen Cuzick et al. (2008) weibliche Patienten, die aufgrund eines hormonsensitiven Mammakarzinoms adjuvant mit Tamoxifen oder Anastrozol behandelt wurden. Hier entwickelten einige Patientinnen Nebenwirkungen in Form von vasomotorischen Störungen und Gelenksbeschwerden. In dieser doppelblinden klinischen Studie 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 Anastrozol behandelt, 3116 mit einer täglichen Dosis von 20 mg Tamoxifen und 3125 mit einer Kombination der beiden Pharmazeutika. Die Nebenwirkungen wurden unter dem Begriff 'vasomotorische Symptome' Hitzewallungen, Nachtschweiß und Kaltschweißigkeit zusammengefasst. Als Gelenksbeschwerden wurden Gelenkschmerzen, Arthritiden, Arthrose und Störungen der Gelenkfunktion definiert. Meist traten diese Nebenwirkungen um den Therapiebeginn auf. Alle Symptome, welche in den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Wiedervorstellung fielen, wurden nach 3 Monaten erfasst. Die Symptome, die später auftraten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weiterhin wurden alle Patientinnen aus der Studie herausgenommen, bei denen ein hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom vorlag. Ebenfalls zum Ausschluß aus der Studie führten schon vorbestehende vasomotorische Beschwerden oder Gelenksbeschwerden. In der Anastrozol-Gruppe entwickelten 34,4 % der Patientinnen vasomotorische Symptome und 33,8 % Gelenksbeschwerden. 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- bzw. ohne Nebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zu Gunsten der Gruppe mit Nebenwirkungen. In der Gruppe, in der 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 (Cuzick et al. 2008).

4.2 Therapieergebnisse der adjuvanten Radio(chemo)therapie operabler Plattenepithelkarzinome im Kopf- Hals-Bereich und Stellenwert der begleitenden Chemotherapie

Die Daten dieser Arbeit zeigen eine 3- bzw. 5-Jahres Überlebensrate von 58% und 46% und eine loko-regionäre Kontrollrate nach 3 bzw. 5 Jahren von 87% und 84%.

Bei lokal fortgeschrittenen Kopf –Hals Tumoren ohne Fernmetastasen (UICC-Stadium III, IV A/B) ist die Chirurgie in kurativer Intention gefolgt von der adjuvanten Radio(chemo)therapie die Standardtherapie. Bernier et al. und Cooper et al. zeigten 2004, dass eine begleitende Radio(chemo)therapie der alleinigen Radiotherapie in der adjuvanten Situation überlegen ist. Ihre Studien belegten, dass durch eine begleitende Chemotherapie die Prognose der Patienten sowohl im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessert werden können (Cooper et al. 2004; Bernier et al. 2004). Seitdem ist die konkomitante Radio(chemo)therapie bei lokal fortgeschrittenen, operablen Plattenepithelkarzinomen im Kopf- Hals- Bereich als Standard anzusehen (Cooper et al. 2004; Bernier et al. 2004).

Insgesamt zeigen die onkologischen Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbare Daten zu denen in der Literatur (vgl. Tabelle 19). Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv hatte die begleitende adjuvante Chemotherapie jedoch keinen Einfluß auf die Prognose, was möglicherweise an zu geringen Fallzahlen in einzelnen Subgruppen des Kollektivs liegen könnte. Der optimale Zeitrahmen, um mit der Therapie nach der Operation zu beginnen, ist noch nicht genau geklärt. Die klinische Erfahrung geht davon aus, dass der bis jetzt als optimal angenommene Zeitrahmen innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation, liegt

(Seiwert und Cohen 2005). Es ist wichtig, auf die Wartezeit zwischen Operation und dem Beginn der Radio- bzw. Radio(chemo)therapie zu achten. Zu häufig wird der Beginn der adjuvanten Therapie aus organisatorischen Gründen oder wegen verzögerter Wundheilung erst nach 6-7 Wochen durchgeführt. Ansteigende Konzentrationen von Wachstumsfaktoren in der Heilungsphase könnten für eine Beschleunigung der Tumorzellvermehrung während einer zu langen postoperativen Wartezeit verantwortlich sein (Seiwert und Cohen 2005). Jedoch haben sich nur wenige Studien mit diesem Parameter beschäftigt (Vikram et al 1984).

4.3 Analyse weiterer prognostischer Faktoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neben der höhergradigen Organtoxizität, in Bezug auf eine eventuelle Korrelation mit der Prognose der Patienten, auch die folgenden Faktoren analysiert: Primärtumorlokalisation, histopathologisches Grading, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Alter, Geschlecht, prätherapeutischer Hämoglobin Level und Hämatotoxizität sowie Radiotherapietechnik.

Neben der prognostischen Wertigkeit höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit auch, dass sich das T-Stadium im untersuchten Kollektiv ebenfalls als ein prognostischer Faktor in Bezug auf die Überlebensrate herausstellte. Das T-Stadium wird auch in anderen Studien als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die Überlebensrate (Rübe 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). Auch der N-Status und das UICC-Stadium waren in vorausgegangenen Studien als prognostisch signifikante Faktoren beschrieben worden. So zeigte die Studie von Fang et al. (2004), dass die mediane Überlebensrate von Patienten mit einem N-Status $< N_2$ deutlich höher war im Vergleich zu Patienten mit einem N-Status $> N_2$ ($p= 0,009$). Gleiches traf auch auf das UICC-Stadium zu, bei einem UICC-Stadium > 3 verschlechterte sich die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu kleineren Tumorstadien signifikant ($p= 0.008$)(Fang et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des N- oder UICC-Stadiums herausgearbeitet werden. Dies könnte mit der zu geringen Patientenzahl in einigen Subgruppen zusammenhängen.

Das histologische Grading stellte sich ebenfalls in anderen Studien als ein prognostischer Faktor in Bezug auf die loko-regionäre Tumorkontrolle heraus. Unter anderem wurde dies

schon 1997 von Rube et al. beschrieben. Hier betragen die 5-Jahres Kontrollraten im Stadium G1 74% im Gegensatz zu 37,1% in den Stadien G >2 (Rube et al. 1997; Zätterström et al. 1991).

Das Alter und das Geschlecht zählten in dieser Studie ebenfalls nicht zu den statistisch signifikant prognostischen Faktoren. In der Literatur sind die Angaben bezüglich eines Zusammenhanges des Alters mit der Prognose nicht einheitlich: In einigen Studien wurde ein niedriges Alter bei Diagnosestellung als negativer prognostischer Faktor bezeichnet. Veness zeigte (1999), dass erkrankte Patienten unter 40 Jahre bei Diagnosestellung eine schlechtere Prognose haben als Patienten über 40 Jahre (Veness 1999). Dieses Ergebnis konnte jedoch durch weitere Studien nicht bestätigt werden. In nachfolgenden Studien zeigte sich sogar, dass jüngere- und weibliche Patienten eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen (Suntharalingam et al. 2001; Baatenburg de Jong et al. 2001; Scully und Bagan 2007). In der Studie von Baatenburg de Jong et al. wurde ein Kollektiv von 1396 Patienten untersucht, die an einem Karzinom im HNO-Bereich erkrankt waren. 1105 hiervon waren 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 belief sich auf 65%, bei den 50-59 jährigen auf 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% (Baatenburg de Jong et al. 2001).

Christiansen et al. (2004) zeigten in einer Studie, dass der präradiotherapeutische Hämoglobinlevel als statistisch signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die loko-regionäre Tumorkontrolle bei Patienten nach primärer Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore zu werten ist ($p=0,03$) (Christiansen et al 2004). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch ebenfalls nicht herausgearbeitet werden. Gleiches gilt auch für die Hämatotoxizität unter Radio(chemo)therapie oder die Radiotherapietechnik. Auch hier fand sich kein Einfluss auf die Prognose, was möglicherweise ebenfalls an zu geringen Fallzahlen in einzelnen Untergruppen liegen kann.

4.4 Ausblick

Die Therapie der lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren hat sich in den letzten Jahren bis Jahrzehnten verändert und weiterentwickelt. Insbesondere durch die kombinierte Radio(chemo)therapie konnte dabei die Prognose in der primären (Pignon et al. 2009) wie auch in der adjuvanten Situation (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004) sowohl in Bezug auf die loko-regionäre Kontrolle als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie signifikant verbessert werden. Eine Alternative zur kombinierten Radiochemotherapie ist in der primären Situation eine kombinierte Radio-Immuntherapie mit Cetuximab, die ebenfalls zu besseren Ergebnissen als eine alleinige Radiotherapie führt (Bonner et al. 2006). Durch die Einführung der modernen Methoden der Hochpräzisionsbestrahlung wie z.B. der 3-D konformalen oder intensitätsmodulierten (IMRT) Bestrahlung konnte zudem die Lebensqualität der Patienten unter der Radiotherapie durch bessere Schonung der Risikoorgane unter optimaler Erfassung der Zielvolumina verbessert werden (Tribius und Bergelt 2011).

Der sich in dieser Arbeit herausgestellte Zusammenhang zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose der Patienten kann eventuell zukünftig dazu beitragen, den Patienten eine individuellere Therapie anbieten zu können. Bei Patienten, die keine höhergradige akute Toxizität unter einer Radio(chemo)therapie entwickeln, könnte man z.B. über eine Dosiserhöhung nachdenken. Im Gegenzug wäre es denkbar, dass bei Patienten mit einer frühen höhergradigen Toxizität evtl. eine geringere Strahlendosis zur Bekämpfung des Tumors ausreicht. Vor Einführung solcher individuell angepassten Therapieschemata in die Klinik, muss der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose der Patienten in prospektiven Studien bewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu anregen, auf diesem Gebiet sowohl klinisch als auch experimentell weiter zu forschen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse, in der 294 Patienten untersucht wurden. Es handelt sich um ein Patientenkollektiv, welches von 09/1994 bis 10/2008 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Göttingen aufgrund eines zumeist lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) mittels adjuvanter Radio(chemo)therapie in kurativer Intention behandelt wurde. Es wurde versucht herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität (Hautreaktion, Mukositis, 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 Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass Normalgewebe und Tumorgewebe ein ähnliches Verhalten in Bezug auf die Radiosensibilität haben. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit höhergradigen Akutreaktionen 90 % im Vergleich zu 24 % bei Patienten ohne höhergradige Organnebenwirkungen. Die loko-regionäre Tumorkontrolle war in der Subgruppe mit höhergradiger Organtoxizität ebenfalls höher (97% gegenüber 74 %). In multivarianten Analysen wurde gezeigt, dass in dem untersuchten Kollektiv der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität und der Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben statistisch unabhängig von anderen möglichen prognostischen Faktoren war die in dieser Arbeit analysiert wurden (wie z.B. Primärtumorlokalisation, Alter, Geschlecht, T- und N-Stadium, UICC-Stadium, histologisches Grading, prätherapeutischer Hämoglobinwert, Hämatotoxizität, begleitender Chemotherapie/Art der Chemotherapie oder die Radiotherapietechnik) ($p < 0,01$). An dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv konnte also gezeigt werden, dass eine höhergradige akute Organtoxizität bei Radio(chemo)therapie als ein statistisch von anderen Einflussfaktoren unabhängiger positiv prognostischer Faktor zu werten ist. Die weiteren analysierten Faktoren (Geschlecht, Alter, UICC-Stadium, T-Stadium, Hämatotoxizität, prätherapeutisches Hämoglobinlevel und die Bestrahlungstechnik) hatten mit Ausnahme des T-Stadiums im untersuchten Kollektiv keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose, was möglicherweise an zu geringen Fallzahlen in einzelnen Subgruppen des Kollektivs liegt. Aufgrund des langen Analysezeitraumes wurden unterschiedliche Therapieschemata angewendet, was für ein relativ inhomogenes Kollektiv sorgte. Aus diesem Grund kann ein statistischer Bias vorhanden sein, so dass trotz der Signifikanz in der multivarianten Analyse ein Einfluss

anderer Faktoren nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Es ist also wichtig, den Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie und Prognose in prospektiven Studien zu beweisen. Würde sich ein solcher Zusammenhang in weiteren klinischen Studien zeigen, wäre das Auftreten von Toxizität eventuell eine Möglichkeit, die zukünftige Therapie in ihrer Intensität individueller zu gestalten und an den Patienten anzupassen.

6 Anhang

6.1 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	Größe des Tumors 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 als 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 regionären 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 Erosion, 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 Hämatotoxizität 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	
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)

Tabelle 15: Patientendaten vor Therapiebeginn.

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%)
Geschlecht	
Männlich	251 (85.4)
Weiblich	43 (14.6)
Tumorlokalisation	
Mundhöhle	85 (28.9)
Oropharynx	111 (37.8)
Hypopharynx	42 (14.3)
Larynx	56 (19.0)
T-Stadium	
1	39 (13.3)
2	83 (28.2)
3	92 (31.3)
4	80 (27.2)
N-Stadium	
0	82 (16.1)
1	55 (15.0)
2	140 (60.6)
3	17 (8.3)
Histologisches Grading	
1	3 (1.0)
2	247 (84.0)
3	44 (15.0)

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	Grad 4
Mukositis (CTC)	10 (3,4%)	86 (29,3%)	139 (47,3%)	59 (20,1%)	-
Hautreaktion (CTC)	8 (2,7%)	118 (40,1%)	144 (49,0%)	24 (8,2%)	-
Übelkeit (CTC)	248 (84,4%)	27 (9,2%)	16 (5,4%)	3 (1,0%)	-
Dysphagie (CTC)	72 (24,5%)	132 (44,9%)	52 (17,7%)	38 (12,9%)	-
Hämoglobin (CTC)	256 (87,1%)	30 (10,2%)	8 (2,7%)	-	-
Leukozyten (CTC)	200 (68,0)	48 (16,3%)	28 (9,5%)	13 (4,4%)	5 (1,7%)
Thrombozyten (CTC)	270 (91,8)	10 (3,4%)	8 (2,7%)	6 (2,0%)	-
Heiserkeit (CTC)	264 (89,8%)	30 (10,2%)	-	-	-
Xerostomie (LENT-SOMA)	66 (22,4%)	188 (63,9%)	40 (13,6%)	-	-
Fibrose (LENT-SOMA)	287 (97,6%)	-	7 (2,4%)	-	-
Geschmack (LENT-SOMA)	196 (66,7%)	93 (31,6%)	5 (1,7%)	-	-
Lymphödem (LENT-SOMA)	291 (99,0%)	-	3 (1,0%)	-	-
Trismus (LENT-SOMA)	294 (100,0%)-	-	-	-	-
Osteonekrose (LENT-SOMA)	294 (100,0)-	-	-	-	-
Fistel (LENT-SOMA)	293 (99,7%)	1 (0,3%)	-	-	-

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

Parameter	n	3-Jahres- Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)	5-Jahres- Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 betrifft mindestens einen der Faktoren Mukositis, Dysphagie und Hautreaktion				
Ja	108	94	90	<0.01
Nein	186	39	24	(<0.01)
Mukositis (CTC Grad)				
0	10	50	30	
1	86	56	41	
2	139	45	33	< 0.01
3	59	93	88	(0.50)
Dysphagia (CTC Grad)				
0	72	55	39	
1	132	55	42	
2	52	53	38	< 0.01
3	38	94	94	(0.96)
Hautreaktion (CTC Grad)				
0	8	50	33	
1	118	53	45	
2	144	58	42	< 0.01
3	24	90	84	(0.8)
Geschlecht				

Männlich	241	59	46	
Weiblich	43	52	45	0.92
T-Stadium				
1	39	78	62	
2	83	61	46	
3	92	53	44	< 0.01
4	80	52	40	(0.19)
N-Stadium				
1	82	69	54	
2	55	58	48	
3	140	54	42	0.30
4	17	37	37	
UICC-Stadium				
1	13	68	39	
2	36	75	60	
3A	164	57	47	0.13
3B	81	51	40	
Histopathological Grading				
1	3	100	100	
2	247	57	45	0.65
3	44	60	47	
Behandlung mit Chemotherapie				
Nein	203	56	45	0.47
Ja	91	62	49	
Radiotherapie Technik				
Konventionell	188	56	47	0.78
3-D	106	61	41	

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

Parameter	n	3-Jahres- Überlebens wahrscheinlichkeit (%)	5-Jahres- Überlebens wahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 betrifft mindestens einen der Faktoren Mukositis, Dysphagie und Epitheliolyse				
Ja	108	99	97	< 0.01
Nein	186	80	74	(< 0.01)
Mukositis (CTC Grad)				
0	10	85	85	0.36
1	86	92	88	
2	139	80	76	
3	59	98	96	
Dysphagia (CTC Grad)				
0	72	90	90	0.28
1	132	86	79	
2	52	78	78	
3	38	100	100	
Hautreaktion (CTC Grad)				
0	8	83	83	0.17
1	118	89	82	
2	144	84	83	
3	24	100	100	

Geschlecht				
Männlich	251	86	82	0.20
Weiblich	43	96	96	
T-Stadium				
1	39	97	92	
2	83	89	85	
3	92	84	79	0.43
4	80	86	86	
N-Stadium				
1	82	94	90	
2	55	89	86	
3	140	82	79	0.20
4	17	100	100	
UICC-Stadium				
1	13	100	83	
2	36	94	90	
3	164	86	82	0.63
4	81	86	86	
Histopathologisches Grading				
1	3	100	100	0.69
2	247	88	84	
3	44	86	86	
Behandlung mit Chemotherapie				
Nein	203	86	85	0.99
Ja	91	90	80	
Radiotherapie Technik				
Konventionell	188	86	84	0.53
3-D	106	91	84	

Tabelle 19: Vergleich von Überlebensraten oder loko-regionärer Kontrolle verschiedener Studien zur adjuvante Radio- / Chemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore

Arbeit	Patienten N	Gesamtüberlebensrate (GÜL)	Loko-regionäre Kontrolle (LRK)
Vorliegende Arbeit	294	56% (nach 3 Jahren bei RT)	86% (nach 3 Jahren bei RT)
	203 RT	43% (nach 5 Jahren bei RT)	85% (nach 5 Jahren bei RT)
	91 RCT	62% (nach 3 Jahren bei RCT)	90% (nach 3 Jahren bei RCT)
		49% (nach 5 Jahren bei RCT)	80% (nach 5 Jahren bei RCT)
Cooper et al. 2004	459	46% nach (5 Jahren bei RT)	71% (nach 5 Jahren bei RT)
	231 RT	54% (nach 5 Jahre bei RCT)	84 % (nach 5 Jahren bei RCT)
	228 RCT		
Bernier et al. 2004	334	40% (nach 5 Jahren bei RT)	69% (nach 5 Jahren bei RT)
	167 RT	53% (nach 5 Jahren bei RCT)	82% (nach 5 Jahren bei RCT)
	167 RCT		
Rampino et al. 2011	54 RCT	63,00% (nach 5 Jahre)	82% nach (5 Jahren)
Airoldi et al. 2004	40 RCT	64,00% (nach 3 Jahren	79% (nach 3 Jahren)
Franchin et al. 2009	142	68% (nach 5 Jahren insgesamt)	83% (nach 5 Jahren insgesamt)
	74 RT		
	68 RCT		

6.2 Abbildungen

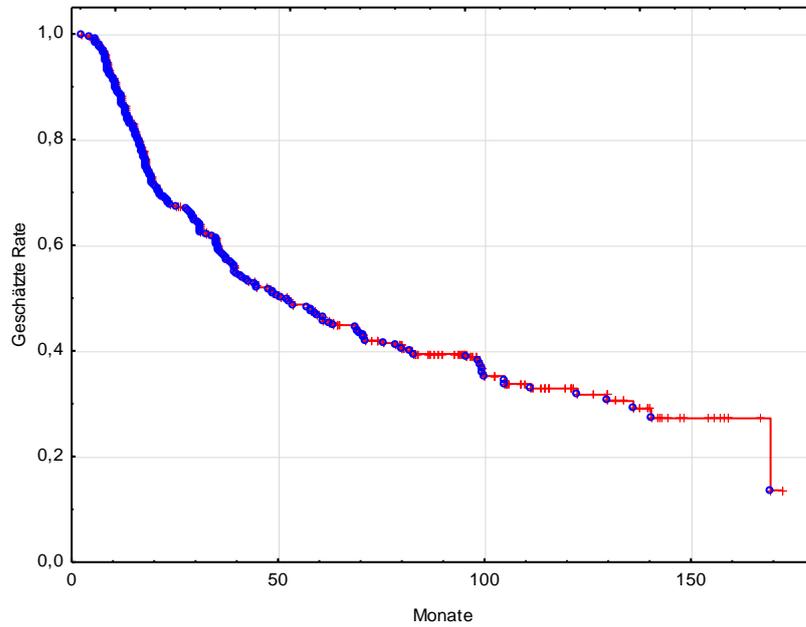


Abbildung 1: Gesamtüberleben (alle Patienten) (Kaplan-Meier-Kurve)

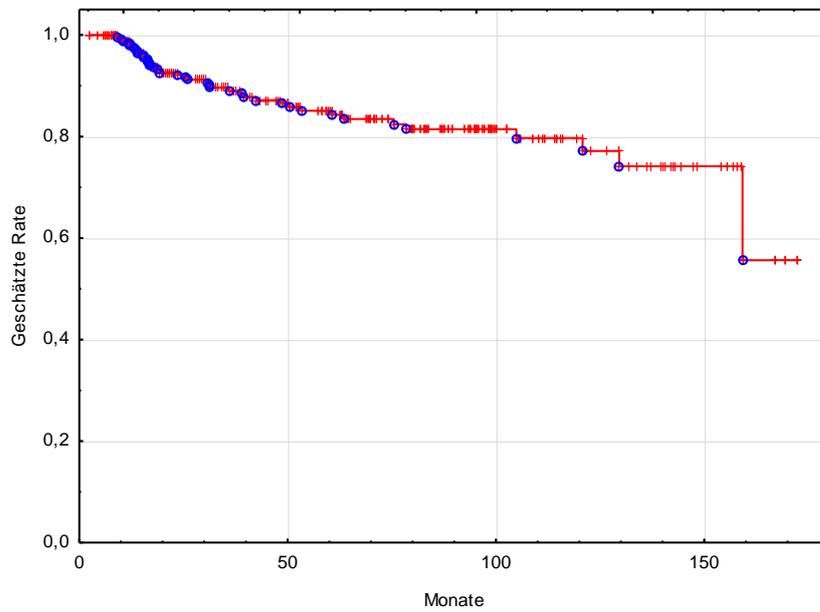


Abbildung 2: Loko-regionäre Kontrolle (alle Patienten) (Kaplan-Meier)

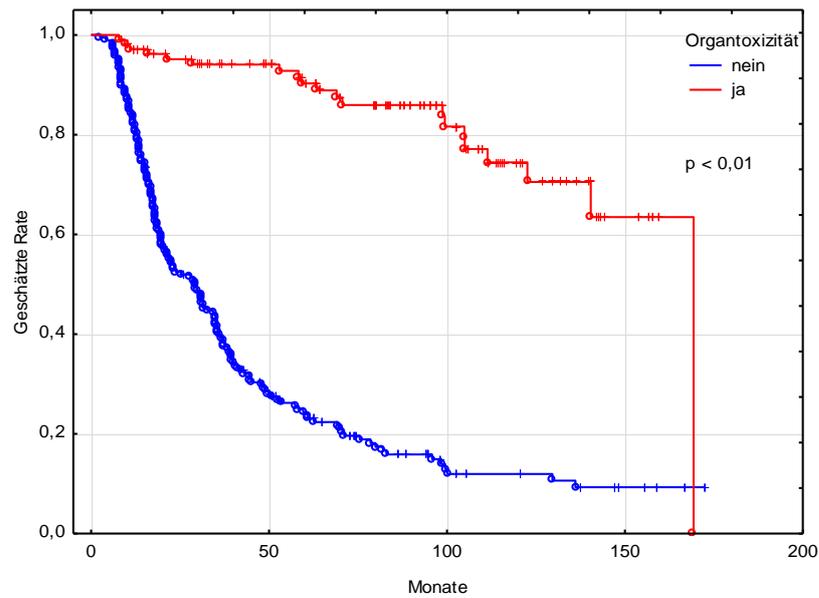


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

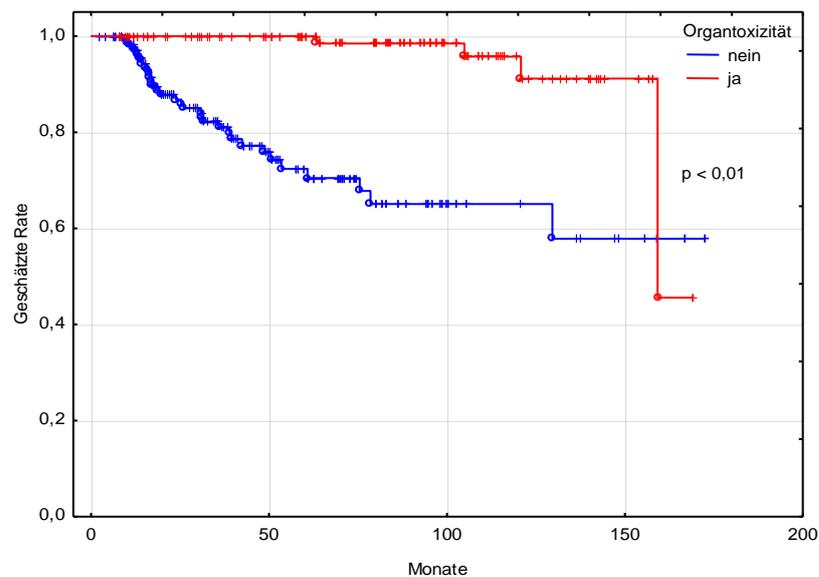


Abbildung 4: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

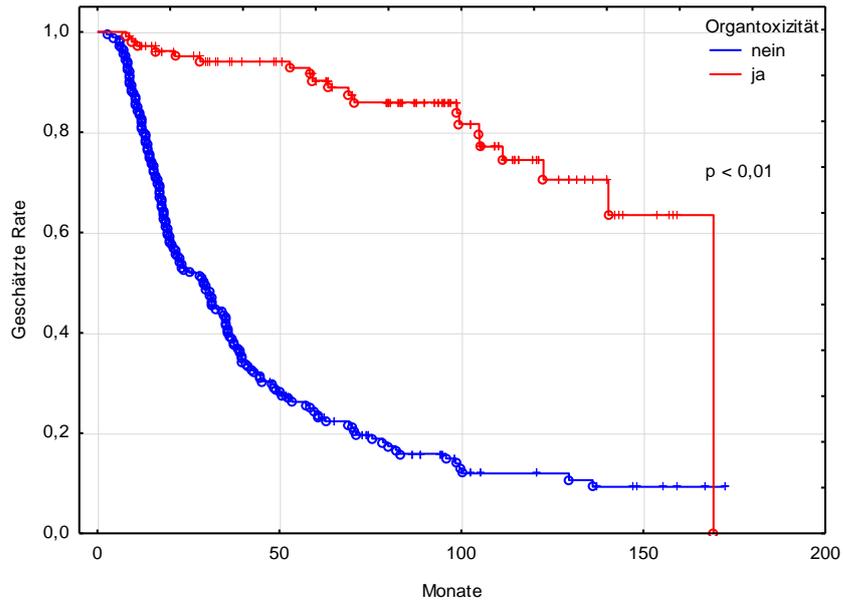


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden

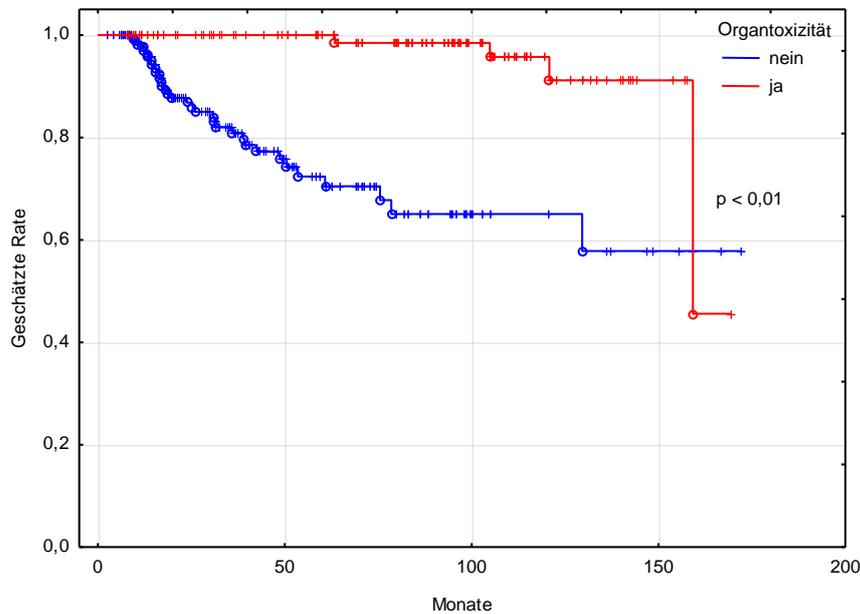


Abbildung 6: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden

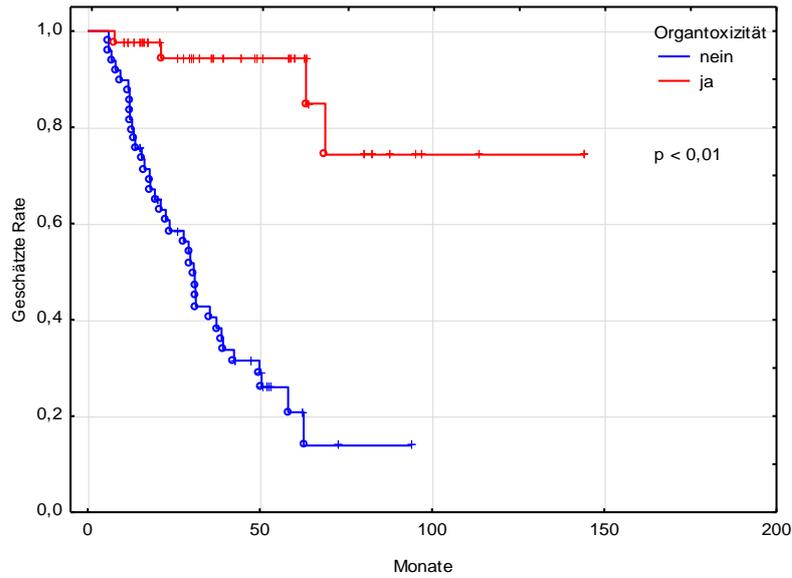


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt wurden

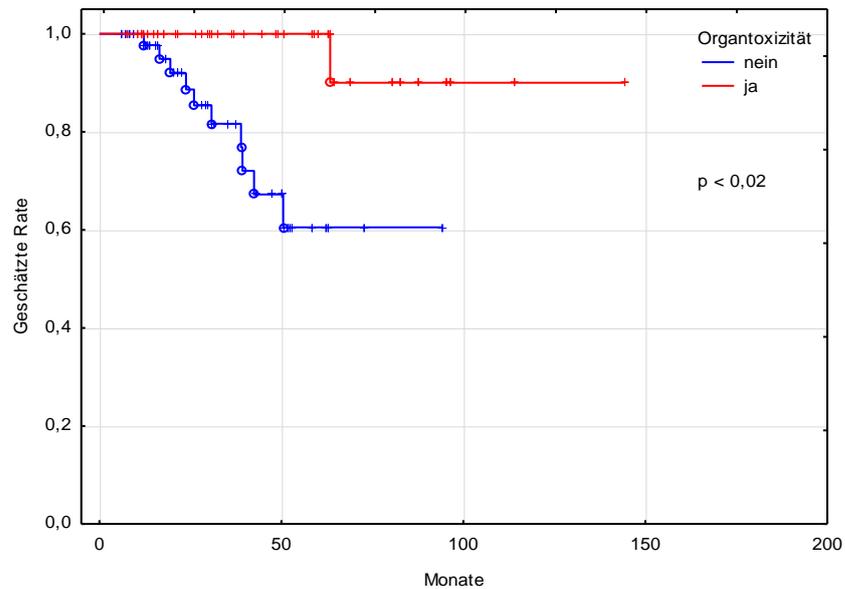


Abbildung 8: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt wurden

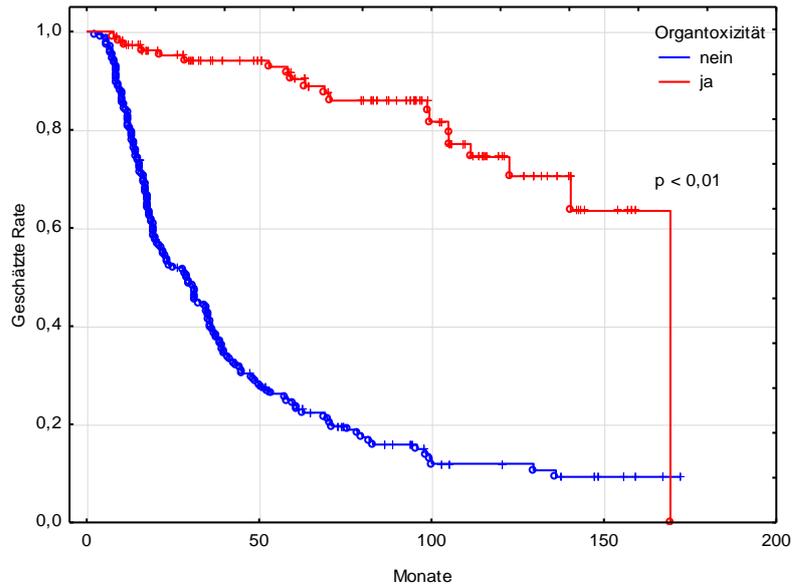


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit konventioneller Bestrahlungsplanung therapiert wurden

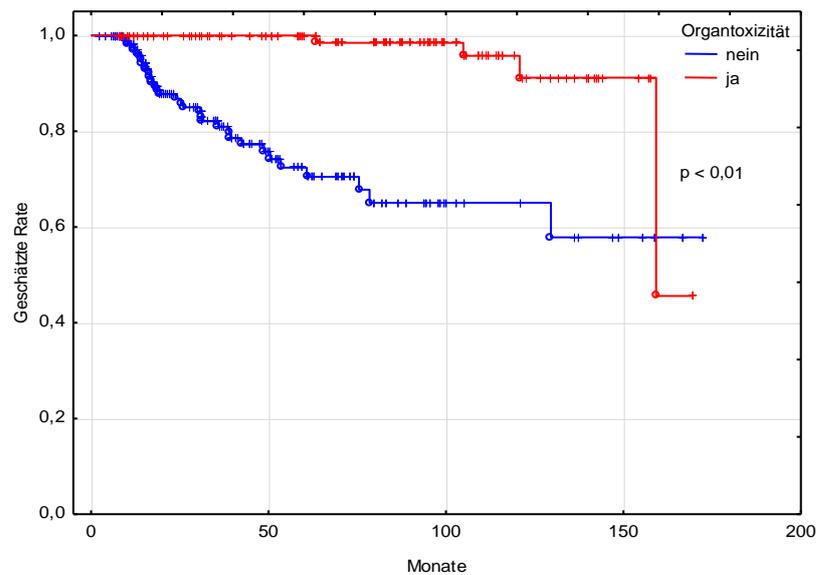


Abbildung 10: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit konventioneller Bestrahlungsplanung therapiert wurden

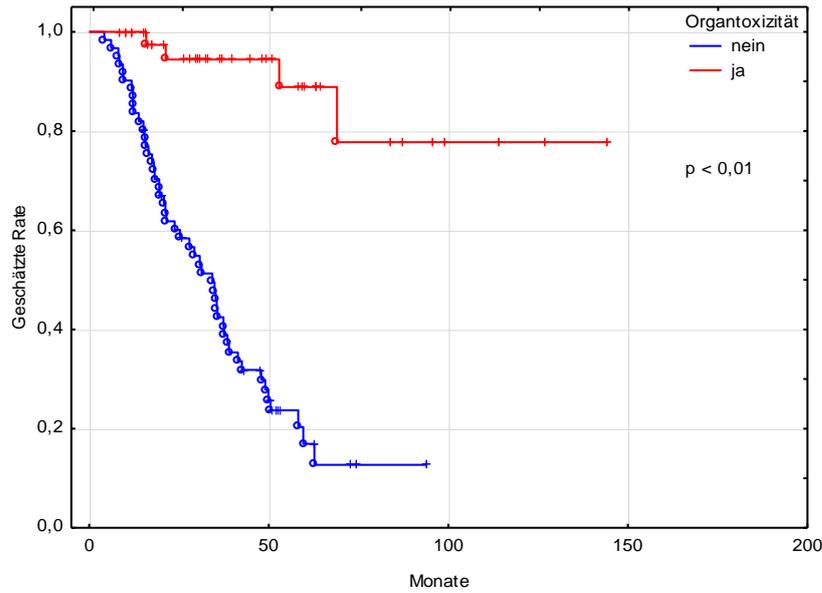


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit 3D-konformaler Bestrahlungsplanung therapiert wurden

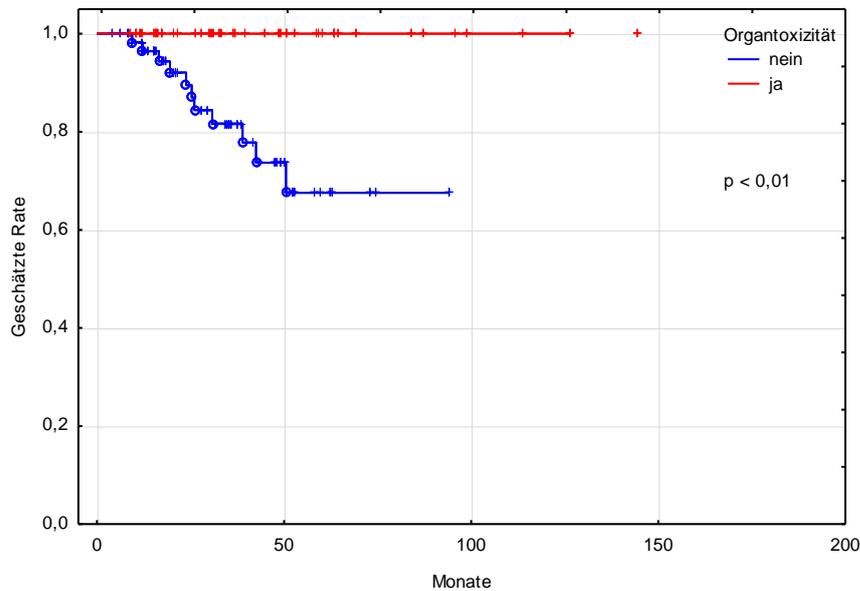


Abbildung 12: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein); nur Patienten, die mit 3D-konformaler Bestrahlungsplanung therapiert wurden

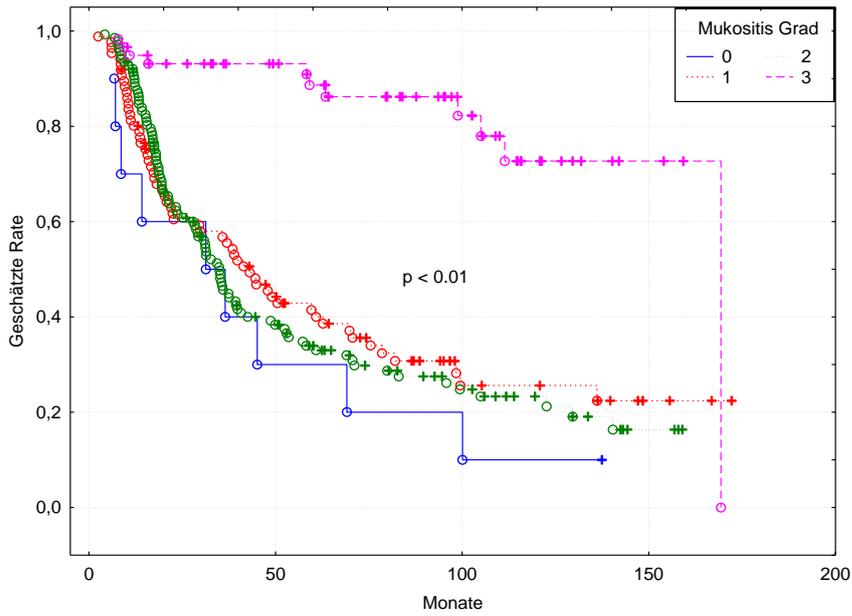


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Mukositis während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3).

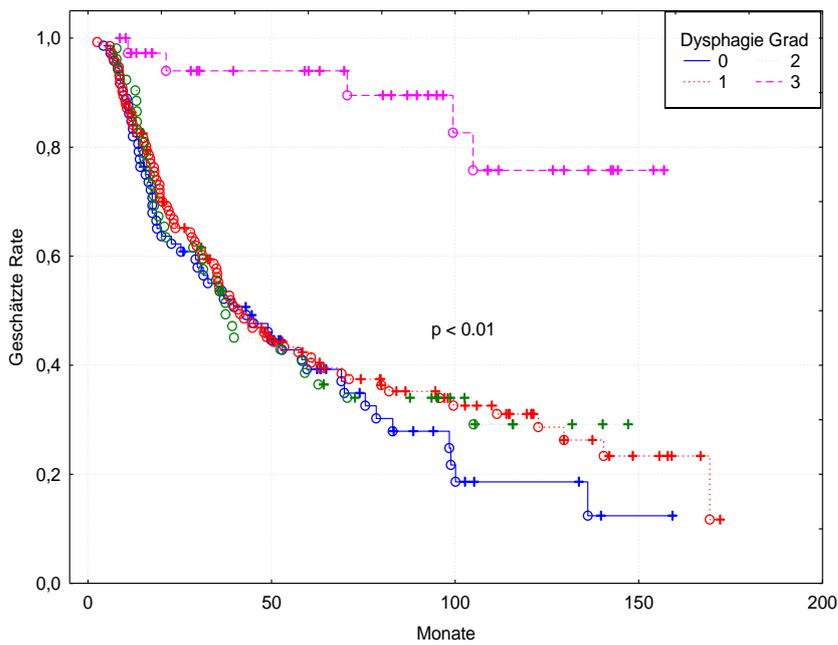


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Dysphagia während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)

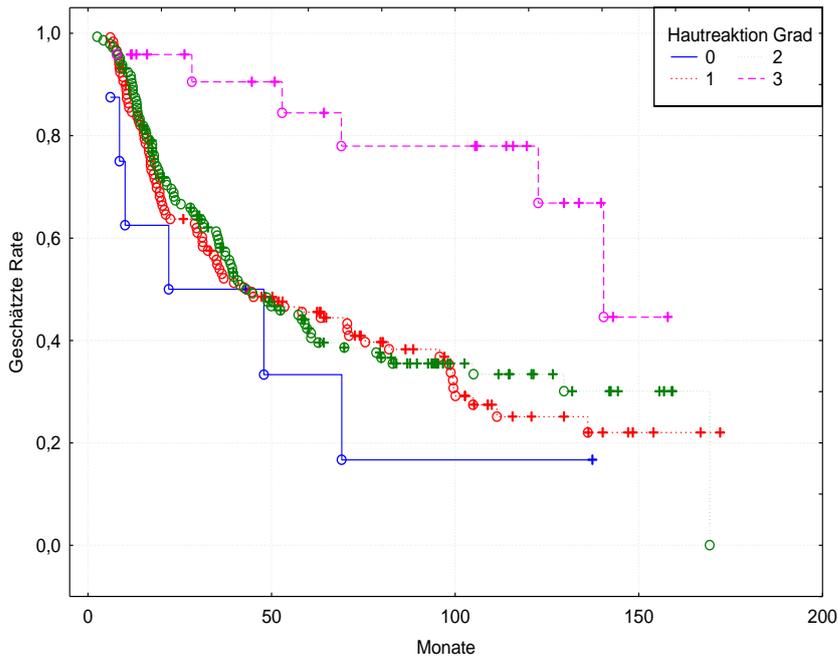


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)

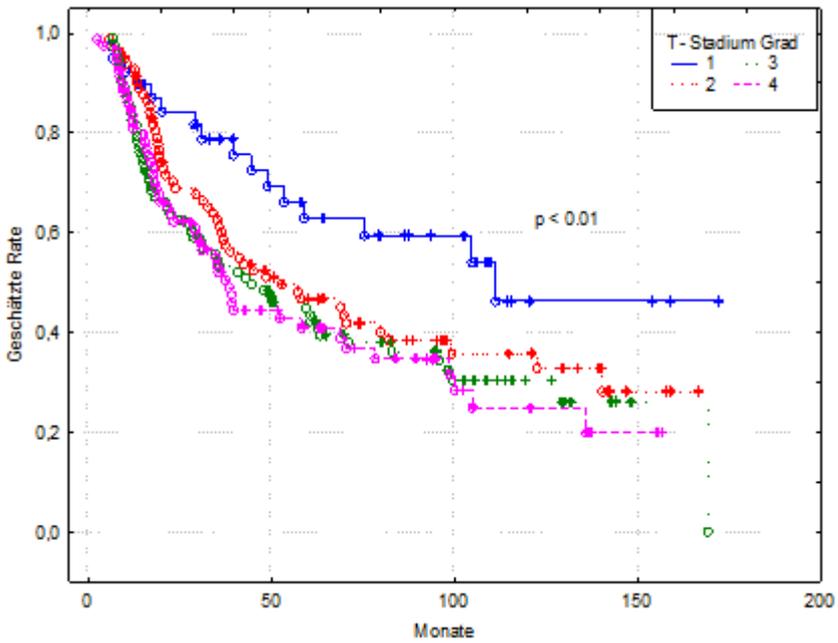


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium während der Radiochemotherapie (CTC Grade 0-3)

7. 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

Airoldi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Gabriele AM, Marchionatti S, Bumma C. (2004):

Postoperative adjuvant chemoradiotherapy in older patients with head and neck cancer.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg;130(2):161-6

Ambrosch P, Fazel A (2011):

Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms.

Laryngo-Rhino-Otologie;90:S83-S109

Ambrosch P, Rödel R, Kron M, Steiner W (2001):

Die transorale Lasermikrochirurgie des Larynxkarzinoms.

Onkologie;7:505-512

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

Bartelink H, Breur K, Hart G (1982):

Radiotherapy of lymph node metastases in squamous cell carcinomas of the head and neck region.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;8:983-990

Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C et al. (1989):

A multivariate primary tumor control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for carcinoma of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors.

Radiother Oncol;14:265-277

Bauchaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. (1996):

Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;36 5:999-1004

Bernier J, Bataini JP. (1986):

Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancers treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases.

Radiother Oncol;6:87-103

Bernier J, Domenge 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

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL (2005):

Defining risk levels in locally advanced head and neck cancer: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501).

Head Neck;27:843-850

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, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohem RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK

(2006):

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

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

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK (2010):

Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.

Lancet Oncol;11(1):21-8

Borgmann K, Hoeller U, Nowack S, et al. (2008):

Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;71:256-264

Bourhis J, Le Maitre 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

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

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, Parson PG, Coman WB (2006):

Head 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

Corvo R (2007):

Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma.

Radiother Oncol;85:156-170

Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995):

Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Int J Radiat Oncol Biol Phys;31:1341-1346

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

Dahl O, Horn A, Mella O (1994):

Do acute side-effects during radiotherapy predict tumor response in rectal carcinoma?

Acta Oncol;33:409-413

de Castro G, Jr., Snitcovsky IM, Gebrim EM, et al. (2007):

High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma.

Eur Arch Otorhinolaryngol;264:1475-1482

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

El-Sayed S, Nelson N. (1996):

Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials.

J Clin Oncol;14 3:838-847

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

Franchin G, Minatel E, Politi D, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Savignano MG, Trovo M, Sulfaro S, Barzan L. (2009):

Postoperative reduced dose of cisplatin concomitant with radiation therapy in high- risk head and neck squamous cell carcinoma.

Cancer;115(11):2464-71

Franzen A:

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Urban & Fischer Verlag, München 2007

Franzmann EJ, Lundy DS, Abitbol AA, Goodwin WJ (2006):

Complete hypopharyngeal obstruction by mucosal adhesions: a complication of intensive chemoradiation for advanced head and neck cancer.

Head Neck;28:663-670

Geeta SN, Padmanabhan TK, Samuel J, Pavithran K, Iyer S, Kuriakose MA. (2006):

Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers.

J Cancer Res Ther.;2(3):100-4

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, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G 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

Griffin TW, Pajak TF, Gillespie BW et al. (1984):

Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modelling system: an analysis of the RTOG had and neck cancer registry.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;10(4):481-7

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;136(1):55-63

Hendry JH, Jeremic B, Zubizarreta EH. (2006):

Normal tissue complications after radiation therapy.

Rev Panam Salud Publica;20:151-160

Johnson JT, Barnes EL, Myers EN (1981):

The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis.

Arch Otolaryngol;107:725–729

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

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S (2005):

Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;14:467-475

Kuhnt T, Richter C, Enke H, et al. (1998):

Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy.

Strahlenther Onkol;174:257-261

Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W (2008):

Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx.

Laryngoscope;118:398-402

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

Naumann HH, Herberhold C:

Chirurgie der malignen Tumoren des Larynx.

In: Naumann HH (Zentralherausgeber) Kopf- und Halschirurgie. Band 3 Hals. ThiemeStuttgart New York 1998. S. 147-148

Pehlivan B, Luthi F, Matzinger O, Betz M, Dragusanu D, Bulling S, Bron L, Pasche P, Seelentag W, Mirimanoff RO, Zouhair A, Ozsahin M (2009):

Feasibility and efficacy of accelerated weekly concomitant boost postoperative radiation therapy combined with concomitant chemotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer.

Ann Surg Oncol;16(5) :1337-43

Pignon JP, Le Maitre 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

Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R, Alberti W, Tribius S. (2008):

Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and neck cancer.

Strahlenther Onkol;184(4):198-205

Rades D, Ulbricht T, Hakim SG, Schild SE (2012):

Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity.

Strahlenther Onkol;188(1):42-8

Ragin CC, Taioli E. (2007):

Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis.

Int J Cancer;121(8):1813-20

Rampino M, Ricardi U, Munoz F, Real A, Barone C, Musu AR, Balcet V, Franco P, Grillo R, Bustreo S, Pecorari G, Cavalot A, Garzino Demo P, Ciuffreda L, Ragona R, Schena M. (2011):

Concomitant adjuvant chemoradiotherapy with weekly low-dose cisplatin for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II prospective trial.

Clin Oncol (R. Coll. Radiol);23(2):134-40

Riede UN, Werner M, Schaefer HE:

Pathologie.

Thieme Verlag, Stuttgart 2004

Robbins KT (1998):

Classification of neck dissection: current concepts and future considerations.

Otolaryngol Clin North Am;31:639-655

Rödel RMW, Steiner W, Müller R, Kron M, Matthias C (2009):

Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: Involvement of the anterior commissure.

Head & Neck;31:583-592

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.

Strahlenther 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.

Semin Surg Oncol;20(1):66-74

Sciubba JJ. (2001):

Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment.

Am J Clin Dermatol 2001;2:239-251

Scully C, Bagan JV (2007):

Recent advanced in Oral Oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes.

Oral Oncol;44(3):211-5

Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer HJ (2000):

LENT-SOMA Kriterien.

Dtsch Ärztebl;97: A 2395–2401

Seiwert TY, Cohen EE. (2005):

State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer.

Br J Cancer;25;92(8):1341-8

Shah JT, Cendon AA, Fan HW et al. (1976):

Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck.

Am J Surg.;132:504-507

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 Klassifikation of malignant Tumours.

Willes-Liss Verlag, New York-Toronto 2002

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

Stasche N, Schmieder A.:

Kopf-Hals-Karzinome.

In: Preiß J, Dornoff W, Hagman FG et al (Hrsg.): Onkologie 2008/2009 Ribosepharm, 14. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag. München 2008:128-134St

Stell PM, Bowdler DA. Chirurgie bösartiger und gutartiger Erkrankungen des Hypopharynx.

In: Naumann HH (Zentralherausgeber) Kopf- und Halschirurgie. Band 3 Hals.

ThiemeStuttgart New York 1998. S. 189-190

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

Strasser H, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R, Distel LV (2007):

DNA double-strand break induction and repair in irradiated lymphoblastoid, fibroblast cell lines and white blood cells from ATM, NBS and radiosensitive patients.

Strahlenther Onkol;183:447-453

Strutz J, Mann W:

Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.

Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2000

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

Theissing J, Werner JA:

Eingriffe ebei den malignen Tumoren der Zunge, des Mundbodens, der Tonsillen und der Rachenhinterwand.

In: Theissing J, Rettinger G, Werner JA (Hrsg.). HNO-Operationslehre Thieme Stuttgart New York 2006 S.172-173

Tribius S, Bergelt C (2011):

Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain?

Cancer Treat Rev;37(7):511-9

Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. (2000):

Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;47:13-47

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

Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984):

Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer.

Head Neck Surg;6:720-723

Werner JA.

Eingriffe am äußeren Hals. Neck dissection.

In: Theissing J, Rettinger G, Werner JA (Hrsg.). HNO-Operationslehre Thieme Stuttgart New York 2006 S. 269-277

Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F:

TNM.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 2005

Wolff HA, Gaedecke J, Jung K, Hermann RM, Rothe H, et al. (2009 a):

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, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MK, Kertesz T, Vorwerk H, Hille A, Matthias C, Hess CF, Christiansen H (2009 b):

Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer.

J Cancer Res Clin Oncol;135(7):961-7

Wolff HA, Raus I, Jung K, Schüler P, Hermann MK, Hennies S, Vorwerk H, Hille A, Hess CF, Christiansen H (2010 a):

High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radiochemotherapy for anal carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys;79(5):1467-78

Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H (2010 b):

High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer.

Strahlenther Onkol;186(5):262-8

Zätterström UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willén R, Attewell R (1991):

Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DANN 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 Prof. Dr. med. H. Christiansen, der die Durchführung der vorliegenden Studie ermöglicht und mich als mein Doktorvater sehr unterstützt hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Hendrik Wolff bedanken, der mich durch seine konstruktive Kritik, unermüdliche Mitarbeit und immer positive Motivation begleitet und maßgeblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. Jan Bosch danken, welcher den Kontakt zu meinem Doktorvater herstellte und mich während dieser Arbeit fachlich unterstützte und mir mit Rat zur Seite stand.

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

Meinem Bruder Thiemo Daldrup danke ich für seine freundlichen und nützlichen Hilfeleistungen bei der Korrektur dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. November 1981 wurde ich, Benjamin Daldrup, als Sohn von Dipl. Ing. Klaus Daldrup und Jutta Watermann in Münster geboren.

Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Davert-Grundschule Amelsbüren. Darauf folgend besuchte ich von 1992 bis 1998 die Johannes Gutenberg-Realschule Hiltrup. Von 1998 bis 2001 besuchte ich die Friedensschule Münster, wo ich das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erlangte.

Von 2001 bis 2002 leistete ich meinen Zivildienst im Herz-Jesu-Krankenhaus Hiltrup auf einer internistischen Station ab.

Im Wintersemester 2002 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen, wo ich nach dem Sommersemester 2005 das Physikum absolvierte.

Mein praktisches Jahr absolvierte ich an dem Universitätsklinikum Göttingen, dem evangelischen Krankenhaus Weende und der Schulthess Klinik in Zürich (Schweiz).

Mein Studium an der Georg-August-Universität schloss ich im Oktober 2010 mit der Erlangung der ärztlichen Approbation ab.

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