

Aus der Klinik für
Strahlentherapie und radiologische Onkologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Budach

Ergebnisse und Nebenwirkungen bei kombinierter adjuvanter Radiochemotherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Eine retrospektive Erhebung an
der Universitätsklinik Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Shohreh Kazemi

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Thomas K. Hoffmann

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Budach, Direktor der Klinik und Poliklinik der Strahlentherapie und radiologischen Onkologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, danke ich für die Überlassung des Themas, der Arbeitsmittel, den entscheidenden Hinweisen bei der Konzeption und die Gelegenheit zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Martin Wittkamp danke ich für das Korrekturlesen.

Meinem Ehemann, Herrn Gerrit Nauta und meinem Bruder Herrn Hamidreza Kazemi danke ich für geduldige und tatkräftige Unterstützung bei meiner Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	7
1 EINLEITUNG	9
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	9
1.2 Tumorklassifikation.....	10
1.3 Therapieoptionen.....	10
1.3.1 Behandlung im Frühstadium (Stadium I-II).....	10
1.3.2 Behandlung im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III-IV)	11
1.3.3 Behandlung im Rezidiv bzw. metastasierten Stadium (Stadium IV C)	13
1.4 Postoperative Radiochemotherapie im fortgeschrittenen Stadium.....	13
1.4.1 Chemotherapie	14
1.4.2 Radiotherapie.....	16
1.4.3 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	16
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit und retrospektiven Untersuchung.....	17
2 MATERIAL UND METHODE.....	19
2.1 Patientengut	19
2.2 Radiotherapie.....	20
2.3 Chemotherapie.....	20
2.4 Supportivtherapie	22
2.5 Statistik	22
3 ERGEBNISSE	24
3.1 Patientencharakterisierung	24
3.2 Rauchgewohnheit und Alkoholverbrauch	27
3.3 Durchführbarkeit der Therapie.....	29
3.4 Akute Toxizität	31
3.5 Späte Nebenwirkungen	35
3.6 Progressionsfreies und Gesamt-Überleben	37
4 DISKUSSION.....	42
5 LITERATUR.....	60
6 ANHANG	70
7 LEBENSLAUF	74
8 ABSTRAKT	75

Verzeichnis der Abkürzungen

ATL's	Aktivitäten des täglichen Lebens
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie
AZ	Allgemeinzustand
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cis	Cisplatin
CMML	chronisch myelomonozytäre Leukämie
CT	Computer-Tomographie
CTV	Clinical target volume
CUP	Cancer of unknown primary
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECE	Extracapsular extension
ECCO	the European Cancer Conference
ED	Einzelosis
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EORTC	European Organization Research and Treatment of Cancer
5-FU	5-Fluorouracil
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IARC	International Agency for Research on Cancer
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
i. v.	intravenös
KI	kumulative Inzidenz
kg	Kilogramm
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
L	Gefäßinvasion
LK	Lymphknoten
m	männlich
m ²	Quadratmeter

MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
Min.	Minute
ml	Milliliter
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
n	Anzahl
N	Nodes (= Lymphknotenmetastase)
n. b.	nicht bekannt
NaCl	Natriumchlorid
ND	neck dissection
Pat.	Patient / Patienten
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastroduodenostomie
per os	peroral
PTV	Planning Target Volume
R	Residualtumor
rez.	rezidiv
RT	Radiotherapie
RT-CHX	Radiochemotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group (United States)
S.	Seite
T	Ausdehnung des Primärtumors
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TNM	TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen)
UK	Unterkiefer
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
v. a.	vor allem
VB	Vertrauensbereich
verst.	verstorben
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZVD	Zielvolumendosis
ZVK	zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Kopf- und Hals-Tumore, nach histologischen Kriterien überwiegend Plattenepithelkarzinome und selten Adenokarzinome oder Sarkome, machen 6 % aller Tumorentitäten weltweit aus (IARC: Cancer Mondial. Globocan 2002). Aufgrund dieser Erkrankung verstarben 2002 allein in Europa ca. 68.000 Menschen. Die Haupttodesursache dieser Patienten ist der lokoregionäre Progress. Die Fernmetastasierungsrate beträgt 15 bis 20 %. Unabhängig von der palliativen Chemotherapie beträgt das mittlere Überleben dieser Patienten ca. 6 Monate (Bourhis et al. 2006; Schantz et al. 2001).

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes umfassen maligne Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes, der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie des Kehlkopfes. Männer sind im Vergleich zu Frauen mit einem Verhältnis von ca. 7 : 1 deutlich häufiger betroffen. Alle Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches zusammen machen ca. 6 bis 7 % aller Malignomerkrankungen aus. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr.

Die Ursachen der Tumorentstehung im Kopf-Hals-Bereich sind multifaktoriell. Auslösende Faktoren sind insbesondere Nikotin und Alkohol (Negri et al. 1993, Blot et al. 1988), virale Infektionen wie z. B. HPV- (Sand et al. 2000) und EBV-Infekte (Stevens et al. 2006; Goldberg et al. 2001), kanzerogene Chemikalien, UV- und radioaktive Strahlen, ein geschwächtes Immunsystem (HIV), schlechte Mundhygiene und chronische Traumen. Für manche Tumorlokalisationen, wie beispielsweise Nasen- bzw. Nasennebenhöhlen- und Kehlkopfkarzinom, gibt es auch Hinweise auf eine Induktion durch beruflich bedingte inhalative Noxen wie z. B. im Zusammenhang mit Chromat- bzw. chromatkontaminiertem Holzstaub und dem Auftreten von Adenokarzinom der Atmungsorgane bei Schreibern (Ruetze et al. 1994).

In Westeuropa sind überwiegend Nikotin- und Alkoholabusus in der Anamnese festzustellen. HPV 16/18 assoziierte Tumore, die in den USA vermehrt in den letzten Jahren beobachtet wurden, scheinen in Westeuropa derzeit noch eine geringe Rolle zu spielen. Systematische Untersuchungen sind zu diesem Thema noch unzureichend vorhanden (Braakhuis et al., ECCO, 2007).

1.2 Tumorklassifikation

Histologisch sind die Kopf-Hals-Tumore überwiegend Plattenepithelkarzinome (> 90 %), seltener Adenokarzinome (insbesondere Tumoren der inneren Nase und Nebenhöhlen) oder Sarkome. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-Schema (siehe Anhang) und ist eine der sehr wichtigen klinischen prognostischen Faktoren, denn spezielle Tumorlokalisation und histologisches Grading ebenso wie Tumorausdehnung sind bei der Therapieentscheidung von Bedeutung. Für die sinnvolle Resektion eines fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms sollten die morphologischen, funktionellen und sozialetischen Aspekte der Therapie gründlich bedacht und gegeneinander abgewogen werden.

1.3 Therapieoptionen

Die Therapie der Kopf-Hals-Tumoren erfolgt durch Operation, Strahlentherapie, zytostatische Chemotherapie, entsprechend der aktuellen Studienlage, und neuerdings auch durch Antikörperbehandlung wie z. B. mit EGFR-Antagonisten, die alleine oder kombiniert entsprechend des Tumorstadiums eingesetzt werden können.

1.3.1 Behandlung im Frühstadium (Stadium I-II)

In den früheren Stadien der Erkrankung (Stadium I-II) kann die kurative Therapie durch Operation oder Radiotherapie erreicht werden. Abhängig von der Tumorlokalisation, Stadium, Resektionsmethode bzw. funktionellem Ergebnis

nach der Therapie wird die Auswahl der Therapie getroffen. Die 5-Jahresüberlebensrate für die Erkrankung im Stadium I beträgt 80 %-90 % und im Stadium II 60 %-80 % (Tsou et al., 2007; Sessions et al., 2005 und Spector et al., 1999). In Frühstadium wird die Chemotherapie nicht eingesetzt.

1.3.2 Behandlung im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III-IV)

Voraussetzung für mögliche Heilung der lokoregionären fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumore ist die kombinierte Therapie mittels Chirurgie und/oder Radio- und Chemotherapie (siehe Schema).

Induktionschemotherapie	Chemotherapie → Radiotherapie oder Chirurgie
Definitive simultane Radiochemotherapie	Radiochemotherapie
Adjuvante Radiochemotherapie	Chirurgie → Radio- oder Radiochemotherapie
Induktionschemotherapie/ Definitive simultane Radiochemotherapie	Chemotherapie → Radiochemotherapie

Therapieschema für lokoregionär fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore (entnommen: Choong und Vokes, 2008).

Für die Auswahl der Therapie ist grundsätzlich die Frage der chirurgischen Resektionsmöglichkeit zu beantworten. Das Ziel der Operation im nicht fernmetastasierten Stadium ist die vollständige Tumorresektion einschließlich der vorhandenen Lymphknotenmetastasen. Abhängig von der Tumorlokalisierung und wegen der vielen funktionell bedeutsamen Strukturen im Operationsgebiet können nach der Tumorresektion funktionelle Beeinträchtigungen entstehen.

Bei manchen Patienten mit resektablem Tumor wird aufgrund des erwünschten Organerhalts die simultane kombinierte Radiochemotherapie als alternativ zur Operation eingesetzt (Forastiere et al., 2003). Patienten mit nicht operablem Tumor sollten mit definitiver simultaner Radiochemotherapie behandelt werden.

In Studien von Budach und Brizel beträgt die 5-Jahresüberlebensrate dieser Patienten 30 %-50 % (Budach et al., 2005; Brizel et al., 1998).

Bei Patienten mit operablem Tumor ist in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Lymphknotenbefall eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie indiziert, da sich nach den meisten Studien die lokoregionäre Rezidivrate von 30 %, eine Fernmetastasierungsrate von 25% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 40 % ergibt (Laramore et al. 1992). Die Risikofaktoren, die häufig bei lokoregionärem Rezidiv von Bedeutung sind, lauten: Resektion non in sano (R1) bzw. knapper Resektionsrand, die Größe und die Anzahl der positiven Lymphknoten, extranodale Ausbreitung (ECE), die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T-Klassifikation) und perineurales Wachstum (Bernier et al. 2005; Peters et al. 1993). Adjuvante Radiochemotherapie dieser Tumore reduziert effektiv die lokoregionäre Rezidivrate (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004). Nach der Metaanalyse aus der RTOG und EORTC Studien profitieren nur die Patienten mit ECE oder R1-Resektion (< 5 mm tumorfreier Randsaum) von einer adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie (Bernier et al., 2005) (siehe 1.4).

Es ist bekannt, dass die Überexpression von EGFR in fast allen Kopf-Hals-Tumoren meist mit sehr ausgedehntem Tumor, Lymphknotenmetastasen und schlechter Prognose assoziiert ist (Xia et al., 1999). Aufgrund der signifikanten Rolle von EGFR in Kopf-Hals-Tumoren wurde in einer randomisierten Studie bei nicht resektablen Tumoren die alleinige Radiotherapie mit der Radiotherapie in Kombination mit simultaner Cetuximab-Gabe (Monoklonaler Antikörper gegen EGFR) verglichen. Die lokoregionäre Kontrollrate (zwei Jahre) stieg von 48% auf 56% bei der Therapie mit Cetuximab + RT (Bonner et al., 2006; 2004). Die verbesserte lokale Tumorkontrolle führte auch zu einem signifikant besseren Überleben. Für die adjuvante Situation liegen bisher keine Ergebnisse vor.

1.3.3 Behandlung im Rezidiv bzw. metastasierten Stadium (Stadium IV C)

Im Falle des Lokalrezidivs ohne Fernmetastasierung kann die Tumoresektion oder Radio-/Chemotherapie abhängig von der Primärtherapie ausgewählt werden. Bei inoperablem oder nicht mehr mittels Strahlentherapie behandelbarem Tumorrezidiv oder Metastasierung ist das Ziel der Therapie Palliation. Platinderivate sind die am meist eingesetzte Substanz in metastasiertem Zustand und nehmen eine Schlüsselposition in kombinierten Chemotherapie bei Rezidiv und metastasierten Kopf-Hals-Tumoren ein (Clavel et al., 1987). Die Kombinationen von Cisplatin mit 5-FU oder mit Taxanen sind die meist untersuchten Alternativen in Rezidiv und Metastasierung (Colevas, 2006) und erzielen eine Ansprechrate von 30 % und ein medianes Gesamtüberleben von sechs bis acht Monaten (Ahmed und Cohen, 2007). In einer Phase-III-Studie, von Vermorken und Kollegen durchgeführt, wurde durch zusätzliche Gabe von Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei Patienten im Zustand des Rezidivs oder der Metastasierung das mediane Gesamtüberleben signifikant von 7,4 auf 10,1 Monate verlängert (EXTREME-Studie, Vermorken, ASCO 2007).

1.4 Postoperative Radiochemotherapie im fortgeschrittenen Stadium

Im fortgeschrittenen Stadium der Kopf-Hals-Tumore sind die o.g. Risikofaktoren (siehe 1.3.2) mit einer höheren Rezidivrate assoziiert. Aus diesem Grund ist eine postoperative Therapie indiziert. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die adjuvante Radiotherapie die Rezidivrate der Erkrankung, speziell bei Patienten mit Risikofaktoren, signifikant reduziert (Lundahl et al., 1998). Trotz der adjuvanten Radiotherapie und guter lokalen Kontrolle tritt Fernmetastasierung bei etwa einem Drittel der Patienten mit Risiko-Faktoren auf (Ang et al., 2001). Deshalb werden Chemotherapeutika wegen radiosensibilisierendem Effekt simultan oder sequentiell zur Strahlentherapie eingesetzt.

1.4.1 Chemotherapie

Als begleitende Chemotherapeutika kommen Mitomycin C (Rewari et al. 2006; Weissberg et al. 1989), Cis-, Carboplatin (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004; Bachaud et al. 1991), 5-Fluorouracil (Fietkau et al. 2006) und die Gruppe der Taxane (Worden et al. 2006; Kramer et al. 2005) zur Anwendung. Im folgenden Absatz werden nur die Zytostatika im Detail abgehandelt, die bei den im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Patienten auch zur Anwendung kamen.

Cisplatin gehört zu DNA-alkylierenden Agentien und diffundiert passiv als neutrales Molekül durch die Zellmembran in das Zytoplasma. Die Wirkung von Cisplatin ist nicht streng zellzyklusphasenabhängig. Die radiosensibilisierende Wirkung von Cisplatin wird z. B. durch Inhibierung von DNA-Reparaturmechanismen erklärt (Coughlin and Richmond, 1989). Cisplatin gilt als wichtigste und wirksamste Substanz bei Kopf-Hals-Tumoren. Bei rezidivierendem und / oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren wird Cisplatin oft mit 5-FU kombiniert. Mehrere randomisierte Studien haben eine Ansprechrate von 30 % - 40 % bei der Kombination von Cisplatin / 5-FU zu Monotherapie von Cisplatin (13 % -15 %) festgestellt (Jacobs et al., 1992; Clavel et al., 1994). In der Metaanalyse von Bourhis et al. hat Cisplatin den größten Überlebensvorteil in der Kombination mit simultaner RT gebracht. Hierbei handelte es sich vorwiegend um nicht operierte Patienten (Bourhis et al., 2007). Bachaud konnte eine verbesserte lokale Kontrolle bzw. Überlebensrate (36% zu 13%) postoperativ im Stadium III / IV bei Kopf-Hals-Tumoren für Cisplatin belegen (Bachaud et al., 1996). In den Phasen-III-Studien der EORTC, RTOG und deutscher ARO-96-3, wurde Cisplatin in Kombination mit Strahlentherapie verwendet (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004; Fietkau et al., 2006). Bei Patienten mit einem hohen lokoregionären Rezidivrisiko zeigen diese drei randomisierten Studien, dass postoperativ durch eine adjuvante simultane Radiochemotherapie die lokoregionäre Tumorkontrolle und das tumorfreie Überleben verbessert werden können. Der Aufbau dieser Studien wird ausführlich in Diskussionsteil dargestellt (siehe 4).

Carboplatin gehört wie Cisplatin zur Gruppe der Platinsalze und hat teilweise einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Cisplatin (Smith et al. 1985). Einen direkten Vergleich bzgl. der Effektivität zwischen Cisplatin und Carboplatin wurde in der Studie von Forastiere und Kollegen in Kombination mit 5-FU durchgeführt. In dieser Studie handelte es sich um Patienten im Rezidiv oder metastasiertem Zustand. Die Ansprechrate betrug 32 % in Cisplatin / 5-FU-Arm im Vergleich zu 21 % in Carboplatin / 5-FU-Arm. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Überleben (Forastiere et al., 1992). Aufgrund der Nierentoxizität wird Carboplatin statt Cisplatin den Patienten mit Nierenschäden appliziert.

5-FU ist ein Antimetabolit und wirkt streng Zellzyklusphasenabhängig (Wilson et al. 2006). Auf Grund der kurzen physiologischen Plasmahalbwertszeit des 5-FU (5 bis 13 Min.) wird nach einer Dosis von 400 - 600 mg/m² kurzfristig eine Peak-Plasma-Konzentration erzielt und zwei Stunden nach Infusion sind keine 5-FU-Plasmaspiegel mehr nachweisbar (Heggie et al. 1987). Zur Aufrechterhaltung ausreichender Plasmaspiegel wird eine Dauerinfusion von 5-FU favorisiert. 5-FU wird oft in Kombination wie z. B. mit Cisplatin (Fietkau et al., 2006) in adjuvanter Situation, Docetaxel bei der primären Behandlung als Induktionschemotherapie gefolgt von kombinierter Radiochemotherapie (Posner et al., 2007) und Mitomycin C bei der primären Behandlung der fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren (Budach et al., 2005) verwendet.

Mitomycin C wirkt unter hypoxischen Bedingungen als Oxydationsmittel und wird über enzymatische Reduktion zu biologisch aktivem Alkylanz (Sartorelli 1986, Kennedy et al., 1980). Wie oben erwähnt, kann Mitomycin C als Kombination z. B. mit 5-FU oder als Monotherapie appliziert werden. Budach und Kollegen belegten eine verbesserte Lokalkontrolle (50 % zu 37 %) und Überlebensrate (29 % zu 24 %) im Mitomycin C / 5-FU-Arm als primäre Behandlung im Vergleich zu alleiniger RT.

1.4.2 Radiotherapie

Alleinige Strahlentherapie hat ein kuratives Potential in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung. Bei kleinen Tumoren, z. B. T1 Larynxkarzinomen werden Heilungsraten von > 90 % berichtet. Bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate mit der alleinigen hoch dosierten Radiotherapie auf 17% bis 46% (Budach et al., 2001). Als definitive Therapie wurde die konventionelle Strahlentherapie in 2 Gy Fraktionierung täglich bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 66-70 Gy über 7 Wochen in frühen Stadien von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Hals-Regionen angewendet und wies die Strahlensensibilität dieser Tumorentität nach (Bataini et al. 1989). Zur Verbesserung der Lokalen Rezidivrate bei lokal fortgeschrittenen Tumoren in Stadien III / IV wurde bereits eine postoperative Bestrahlung ein elementarer Bestandteil der Therapie. In mehreren Phase-III-Studien erfolgt die Bestrahlung konventionell fraktioniert bis zu einer Zielvolumendosis von 60-66 Gy (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004).

1.4.3 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Aufgrund der negativen Auswirkung auf das Normalgewebe verursacht die Radiotherapie sowohl akute als auch späte Nebenwirkungen. Als Akut werden die Komplikationen während oder unmittelbar nach der Therapie (< 3 Monate) bezeichnet. Hierbei sind häufig Mukositis, Heiserkeit, Dysphagie, Hauttrockenheit, Erythem und dadurch bedingte Schmerzen zu beobachten (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004; Trotti, 2000). In der Regel führt die kombinierte Radiochemotherapie zu vermehrten Nebenwirkungen und verlangt besondere Erfahrung auf dem Gebiet der Supportivtherapie.

Mukositis stellt eine der nicht hämatologischen Hauptnebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie dar und geht mit signifikanter Morbidität, Schmerzen und in deren Folge mit Dehydration und Mangelernährung einher. Das Ausmaß und die Dauer der Mukositis bei den Patienten, die strahlentherapeutisch behandelt werden, ist abhängig von Dosis und Intensität der Strahlen,

Bestrahlungsvolumen, Rauchen, Alkoholkonsum und oraler Hygiene (Verdi, 1993; Franzen et al. 1992). Die Zelldepletion ist sicher die wichtigste Ursache von der Mukositis. Starke Mukositis ist bei den Patienten mit Kopf- und Hals-Tumore zu erwarten, die simultan Chemotherapie erhalten, die auf die DNA-Synthese (S-Phasen-Spezifisch, wie Fluorouracil oder Methotrexat) Einfluss nehmen. Calais und Kollegen haben eine Erhöhung der Mukositis Grad 3 - 4 (CTC 2.0 Kriterien, Grad 0 - 4, siehe Anhang) in Radiochemotherapie-Arm zu alleiniger RT (65 % zu 35 %) beobachtet (Calais et al., 1999). Hingegen berichtete Bensadoun über 82 % Mukositis Grad 3 - 4 bei den Patienten in der Gruppe der Radiochemotherapie zu 69 % in der alleiniger RT (Bensadoun et al., 2006). Intravenöse Rehydratation, hyperkalorische Ernährung durch eine perkutane endoskopische Gastroduodenostomie (PEG) und Einleitung der Schmerzmedikation sind bei starken Schmerzen notwendig.

Als spät bzw. chronisch werden die Komplikationen bezeichnet, die länger als 3 Monate anhalten bzw. später, manchmal Jahre nach Abschluss der Therapie auftreten. Späte Komplikationen treten hauptsächlich an Haut und Schleimhaut, Speicheldrüsen, Knochen und Bindegeweben auf. Es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen der Art und Schwere der Veränderungen und der Radiotherapiedosis, einschließlich Enddosis, Fraktionierung und Dauer der Behandlung. Mögliche Spätfolgen sind Xerostomie, Osteonekrose, Kieferklemme, Hautfibrose, Geschmackstörung, Heiserkeit, Funktionsstörung der Schilddrüse, Ösophagus-Strikturen, Mittel- und / oder Innenohrschädigung und Karies der Zähne (Cooper et al. 1995). Cooper und Kollegen haben eine Erhöhung der späten Nebenwirkungen (Grad 3 - 4) in dem Radiochemotherapie-Arm mit Cisplatin zu alleiniger Radiotherapie (76 % zu 46 %) beobachtet (Cooper et al., 2004).

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit und retrospektiven Untersuchung

Das Ziel dieser Arbeit ist es im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Düsseldorf, die postoperativ in der Primärtherapie und Rezidiv eine adjuvante Radio-

chemotherapie erhalten haben, die lokalen Kontrollraten, das Metastasierungs- und progressionsfreien Überleben retrospektiv zu erheben und dieses mit Vergleichsgruppen in der Literatur in Beziehung zu setzen. Damit dient diese Arbeit auch der Qualitätskontrolle der Klinik.

Weitere Gesichtspunkte sind die Rate an Akuttoxizitäten und Spätmorbiditäten, die Überprüfung der Rauchgewohnheiten und Trinkverhalten der Patienten vor der Diagnose und Ermittlung der Lebensqualität der Patienten nach Abschluss der Therapie.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

Zwischen November 2004 und Februar 2008 wurden 54 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren postoperativ in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Alle Patienten waren zur Therapieplanung im Tumorboard vorgestellt, das als multidisziplinäres Team vor allem aus Internisten/Onkologen, Radioonkologen, Zahn- und Kiefer-Chirurgen, Chirurgen, Radiologen und HNO-Ärzten besteht. Hierbei wurde ein gemeinsames Therapiekonzept festgelegt. Das Stadium des Tumors wurde auf der Basis der histologischen und klinischen Untersuchung, Röntgenaufnahmen bzw. CT oder MRT ermittelt. Alle Patienten hatten Plattenepithelkarzinome mit der Lokalisation in Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, supraglottischem Larynx oder eine Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms unklarer Herkunft (sog. CUP-Syndrom) (siehe Tab. 7). Es wurde eine komplette makroskopische Tumoresektion bei allen Patienten durchgeführt. Als Einschluss-Kriterium waren Tumor-Stadium pT4 bzw. pT3, R1 (mikroskopischer Residualtumor), mehr als drei Lymphknotenmetastasen, Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch oder Gefäßinvasion in der Nachbarschaft befallener Lymphknoten (L1) zu bezeichnen (siehe Tab. 1-6). Zu den weiteren Kriterien gehörten die Chemotherapie-Fähigkeit, d. h. die kardiologische Abklärung bzgl. der 5-FU-Applikation und eine Leukozytenzahl über 3.000 Zellen/ μ l, einer Thrombozytenzahl über 100.000/ μ l und eine Kreatinin-Clearance von über 60 ml, keine Fernmetastasierung, Alter zwischen 18 und 85 Jahren, Karnofsky-Status über 60 % und eine abgeschlossene Zahnsanierung, soweit notwendig. Nach ausreichender Wundheilung wurde die postoperative Radiochemotherapie innerhalb ca. 4 Wochen nach Operation eingeleitet.

2.2 Radiotherapie

Alle Patienten erhielten nach konformaler 3-dimensionaler Rechnerplanung eine perkutane Bestrahlung unter Maskenfixation. Das CTV im Bereich der Halslymphknoten wurde entsprechend der Konsensusempfehlung der EORTC und RTOG definiert. Zielvolumen 1. Ordnung (CTV 1) beinhaltet Primärtumorknoten und histologisch befallene Lymphknoten mit Kapselinfiltration und 2 cm anatomisch sinnvollen Sicherheitssaum. Das Zielvolumen 2. Ordnung umfasst das CTV1 und histologisch befallenen Lymphknoten ohne Kapselinfiltration. Als Zielvolumen 3. Ordnung werden CTV 1 und 2 und histologisch nicht befallene Lymphknotenareale bezeichnet (Grégoire und Scalliet, 2004). Das PTV entspricht generell dem CTV mit 0,5 cm Sicherheitssaum. Areale der PTV 3 werden mit 50 Gy, PTV 2 mit 56 Gy und PTV 1 mit 64 Gy unter Verwendung von 6 - 15 MV-Photonen eines Linearbeschleunigers bei einer Fraktionierung von fünfmal 2 Gy pro Woche bestrahlt. Ab 40 Gy erhielten die nuchalen Lymphabflusswege zur Myelonschonung die Bestrahlung nach Direkteinstellung über ein laterales Stehfeld der geeigneten Größe unter Verwendung von -6 bis -12 MeV-Elektronen eines Linearbeschleunigers bei der gleichen Fraktionierung.

Eine kontinuierliche Radiotherapie wurde nach Möglichkeit angestrebt. Jede behandlungsabhängige Therapieunterbrechung im Rahmen der Akuttoxizität wurde so kurz wie möglich gehalten.

2.3 Chemotherapie

Simultan zur Radiotherapie erhielten alle Patienten zwei Zyklen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin 20 mg/m^2 KOF / Tag als Kurzinfusion und 5-FU 600 mg/m^2 KOF / Tag als Dauerinfusion am Tag 1 bis 5 in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Nach Überprüfung der Chemofähigkeit, kardiologischer Abklärung und Kreatinin-Clearance ($> 60 \text{ ml}$) bzw. Überprüfung der Nierenfunktion, antiemetischer Vorbehandlung und Prähydratation mit $500 \text{ ml } 0,9 \text{ \%-iger}$

Natriumchloridlösung erfolgte die i. v. Applikation von Cisplatin in 250 ml 0,9 % NaCl und im Bypass 500 ml 10 % Mannit über 30 Min. täglich (Tag 1 bis 5). Die 5-FU-Gabe erfolgte über 24 Stunden in 1000 ml NaCl 0,9 % über fünf Tage. Der zweite Zyklus erfolgte ebenfalls nach oben genanntem Modus in der fünften Bestrahlungswoche (Fig. 1). Die Antiemese erfolgte mit Dexamethason 8 mg i. v. während der Prähydratation und der Granisetron 2 mg per os.

Die Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml erhielten anstatt des nierentoxischen Cisplatins Carboplatin mit 60 mg/m² KOF / Tag am Tag 1 bis 5 in der ersten und fünften Bestrahlungswoche oder bei einem Patienten Mitomycin C mit 10 mg/m² KOF am Tag 5 und 36.

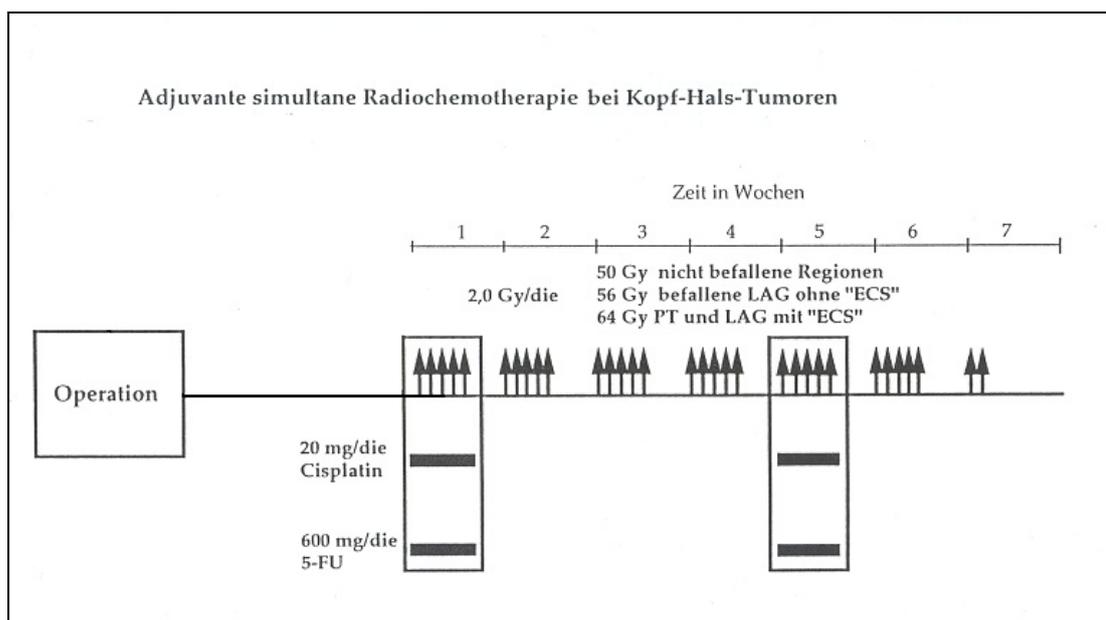


Fig. 1 **Therapieschema:** tägliche Bestrahlung (2 Gy /d; 5x/Woche); in der ersten und fünften Woche (Tag 1 bis 5) der Bestrahlung Cisplatin (20 mg/m² KOF) und 5-FU (600 mg/m² KOF); Gy: Gray; LAG: Lymphabflussgebiet; ECS: extracapsular Extension (Fietkau et al., 2006).

2.4 Supportivtherapie

Ab Beginn der Therapie wurden tägliche Mundspülungen mit Salbei-Tee oder Panthenol-Lösungen durchgeführt. Zur Candidiasis-Prophylaxe wurde ebenfalls den Patienten regelmäßige tägliche Spülungen mit Amphotericin B Lösung empfohlen.

Bei Schmerzen wurden die Patienten mit Metamizol-Tropfen und Tramadol-Tropfen behandelt. Bei Bedarf erfolgte die Einstellung der Schmerzmedikation mit Fentanyl-Pflaster oder Morphinderivaten. Die zähe Schleimproduktion konnte mit Acetylcystein (ACC 600) therapiert werden.

Patienten, bei denen das Schlucken postoperativ nicht funktionierte, erhielten bereits vor Beginn der Radiochemotherapie in HNO-Klinik bzw. Kiefer-Klinik eine PEG-Anlage. Patienten, die nach der Operation wieder gut das Schlucken gelernt hatten und keine PEG-Anlage bedürften, erhielten während der Radiochemotherapie wegen auftretender Dysphagie mit Gewichtsverlust, der meist zur Mitte der Therapie auftrat, je nach Notwendigkeit eine PEG-Anlage zur hyperkalorischen Ernährung bzw. alternativ einen zentralvenösen Zugang zur parenteralen Ernährung.

Den Patienten wurde dringlich geraten, während der Therapie auf Alkohol und Nikotin zu verzichten.

2.5 Statistik

Das ereignisfreie Überleben (event free survival) wurde von dem Operationstermin, bei Rezidiven Termin der Rezidiv-Operation, bis zum ersten Ereignis (Rezidiv, Fernmetastasierung oder Tod ohne Rezidiv) oder bis zum letzten Kontakt mit dem lebenden Patienten oder letzten Untersuchungsdatum berechnet (zensierte Daten). Das Gesamtüberleben wurde von dem Operationstermin bis zum Tod der Patienten aufgrund jeglicher Ursachen kalkuliert. Für die Abschätzung des Risikos für ein lokalregionäres Rezidiv bzw. einer Me-

tastasierung wurde die kumulative Inzidenz (Kalbfleisch und Prentice, 1980) (1-KM) berechnet. Bei der Berechnung der lokoregionären Rezidivrate als erstes Ereignis wurden Fernmetastasierung, Tod unklarer Ursache und Ende der Nachbeobachtungszeit als zensiert gewertet. Bei der Kalkulation der Fernmetastasierungsrate wurden der Tod unklarer Ursache und Ende der Nachbeobachtungszeit als zensiert gewertet.. Der Stichtag für die Auswertung war der 15.02.2008. Die Auswertung von Überlebensdaten ist graphisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Kaplan und Meier, 1958). Um die Überlebenskurven miteinander zu vergleichen, wurde der p-Wert durch Log-Rang-Test (log rank test) bestimmt, der zu den nichtparametrischen Verfahren gehört und das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche ist (Bender et al., 2007).

Aufgrund fehlender Nachbeobachtungszeiten bei zwei Patienten und Verdacht auf Zweittumor bei einem Patienten mit CUP-Syndrom wurden diese Patienten nur bei der Analyse der Akuttoxizität berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

54 Patienten mit lokal fortgeschrittenem operablen Kopf- und Hals-Tumoren wurden in o. g. Zeitraum in der Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie behandelt. Sie befanden sich im Alter zwischen 28 und 84 Jahren (Durchschnittsalter: 61,5). Die Geschlechterverteilung ergab 47 Männern (87 %) zu sieben Frauen (13 %). Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 39 Monaten und die Mindestnachbeobachtungszeit sechs Monaten nach Therapierende. Dabei ergab die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten 24 Monaten. Bei 40 Patienten handelte es sich um die Erstdiagnose (Primärbehandlung) und weitere 14 Patienten hatten bereits ein lokoregionäres Rezidiv (Rezidivbehandlung) eines Kopf-Hals-Tumors. In der Rezidivgruppe handelte es sich um neun Lokalrezidive und fünf LK-Metastasen (lokoregionäre Rezidive). Hiervon hatten 12 Patienten nach der ersten Diagnose und Resektion keine adjuvante Therapie erhalten und zwei Patienten waren bereits strahlentherapeutisch jeweils mit 60 Gy vorbehandelt und somit vorbelastet.

Die klinische Stadieneinteilung wird in der Tab. 1 und 2 aufgelistet.

T	N₀	N₁	N₂	N_{2a}	N_{2b}	N_{2c}	N₃	Summe
1	1		1	2	1	1		6
2		1		1	7		1	10
3	3	3	1		1			8
4	3	4	1		2	3		13
Tis		1						1
X		1			1			2
Summe	7	10	3	3	12	4	1	40

Tab. 1 **Klinische Stadieneinteilung der Patienten nach Erstdiagnose (Primärbehandlung).**

Siehe TNM-Klassifikation; T_x: keine Resektion des Tumors bei CUP-Syndrom; Tis: in situ (Carcinoma in situ mit PEC in LK).

T	N ₀	N ₁	N ₂	N _{2a}	N _{2b}	N _{2c}	N ₃	Summe
1	1					1		2
2	1	1						2
3	2	2						4
4	1							1
X		4			1			5
Summe	6	7			1	1		14

Tab. 2 **Klinische Stadieneinteilung der Patienten mit Rezidiv (Rezidivbehandlung)**. Siehe TNM-Klassifikation. T_x: LK-Rezidiv.

Ausprägungen	Anzahl der Patienten	(in %)
Primärbehandlung	40	(74)
davon R ₀	22	(41)
davon Kapselinfiltration	8	(15)
davon R ₁	16	(30)
davon Kapselinfiltration	7	(13)
davon R ₂	1	(2)
davon Kapselinfiltration	1	(2)
davon nicht bekannt	1	(2)
davon Kapselinfiltration	1	(2)

Tab. 3 **Hoch-Risiko-Kriterium: mikroskopisch non in sano bzw. perinodales Wachstum (Primärbehandlung)**.

R₀: kein Residualtumor; R₁: Mikroskopischer Residualtumor; R₂: Makroskopischer Residualtumor. n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl bezieht sich auf die gesamte Patientenzahl, d. h. 54.

In Tabelle 4 sind die 14 Patienten aufgelistet bei denen keine Hochrisikofaktoren vorlagen (Kapseldurchbruch oder R1-Resektion).

T	N ₀	N ₁	N ₂	N _{2a}	N _{2b}	N _{2c}	N ₃	Summe
1				1				1
2		1			3			4
3	1	1	1		1			4
4	2				1	1		4
X		1						1
Summe	3	3	1	1	5	1		14

Tab. 4 **Klinische Stadieneinteilung der Patienten mit R₀ und keiner Kapselinfiltration (Primärbehandlung)**; Siehe TNM-Klassifikation.

Ausprägungen	Anzahl der Patienten	(in %)
Rezidivbehandlung	14	(26)
davon R ₀	9	(17)
davon Kapselinfiltration	3	(6)
davon R ₁	3	(6)
davon Kapselinfiltration	1	(2)
davon nicht bekannt	2	(4)
davon Kapselinfiltration	-	(-)

Tab. 5 **Hoch-Risiko-Kriterium: mikroskopisch non in sano bzw. perinodales Wachstum (Rezidivbehandlung).**

R₀: kein Residualtumor; R₁: Mikroskopischer Residualtumor; R₂: Makroskopischer Residualtumor. n: absolute Zahl, Prozentzahl in Klammer (%) bezieht sich auf die gesamte Patientenanzahl, d. h. 54.

In Tabelle 6 sind die sechs Patienten gesondert aufgelistet, bei denen in der chirurgischen Rezidivbehandlung (siehe Tab. 5) eine R₀-Situation erreicht wurde und keine tumoröse Kapselinfiltration der Lymphknoten vorlag.

T	N ₀	N ₁	N ₂	N _{2a}	N _{2b}	N _{2c}	N ₃	Summe
1						1		1
2	1	1						2
3	1	1						2
4	1							1
Summe	3	2				1		6

Tab. 6 Klinische Stadieneinteilung der Patienten mit R₀ und keiner Kapselinfiltration (Rezidivbehandlung).

Siehe TNM-Klassifikation.

Bei allen Tumoren handelt es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome (n = 54). Die Primärtumorlokalisation der Patienten ist in der Tabelle 7 aufgelistet.

Wie bereits erwähnt hatten 14 der Patienten (Tab. 2 und Tab. 5) vor Beginn der kombinierten Radiochemotherapie ein Rezidiv erlitten.

Ausprägungen	Anzahl der Patienten	(in %)
Geschlecht		
Männlich	47	(87)
Weiblich	7	(13)
Alter		
< 40	1	(2)
40-60	23	(43)
> 60	30	(56)
Durchschnittsalter		61,5
Altersspanne		28 - 84
Lage des Primären Tumor		
Karzinome im Mundhöhlenbereich	18	(33)
davon rez.	6	(11)
Alveolarfortsatz-, Alveolarkamm-, Mundboden-, UK-/Mundboden-, Wangen-, Zungen- oder Zungengrund/-randkarzinom oder Karzinom im weichen Gaumen		
Oropharynx	14	(26)
davon rez.	2	(4)
Larynx	10	(19)
davon rez.	1	(2)
Hypopharynx	9	(17)
davon rez.	5	(9)
Cup-Syndrom	2	(4)
Nasopharynx*	1	(2)

Tab. 7: **Patientencharakteristika** entsprechend des Alters, Geschlechts und der Lage des Primärtumors bzw. Rezidiv.

*mäßiggradig differenziertes Plattenepithelkarzinom

3.2 Rauchgewohnheit und Alkoholverbrauch

Die Angaben bzgl. der Rauchgewohnheit und des Alkoholverbrauchs beruhen auf den Aussagen der Patienten. Danach waren 58 % der Patienten, davon 4 % weiblich und 54 % männlich, Raucher. 41 % haben einen übermäßigen Alkoholverbrauch angegeben, davon 4 % weiblich und 37 % männlich. Die Ta-

bellen 8, 9 und 10 stellen das Verhältnis der Raucher / Nichtraucher, Trinkverhalten zu Altersverteilung, Erkrankung und Geschlecht dar.

Anzahl der Altersgruppe	Raucher						Alkoholgenuss						Gesamt	
	ja		n. b.		nein		ja		n. b.		nein			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 40			1	(2)					1	(2)			1	(2)
40-60	16	(30)	4	(7)	3	(6)	11	(20)	5	(9)	7	(13)	23	(43)
> 60	15	(28)	8	(15)	7	(13)	11	(20)	9	(17)	10	(19)	30	(56)
Gesamt	31	(57)	13	(24)	10	(19)	22	(41)	15	(28)	17	(31)	54	(100)

Tab. 8: **Rauchgewohnheit und Alkoholgenuss** im Verhältnis zur Altersverteilung der Patienten.

n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt.

Anzahl der Geschlecht	Raucher						Alkoholgenuss						Gesamt	
	ja		n. b.		nein		ja		n. b.		nein			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
m	29	(54)	12	(22)	6	(11)	20	(37)	14	(26)	13	(24)	47	(87)
w	2	(4)	1	(2)	4	(7)	2	(4)	1	(2)	4	(7)	7	(13)
Gesamt	31	(57)	13	(24)	10	(19)	22	(41)	15	(28)	17	(31)	54	(100)

Tab. 9: **Geschlechtsverteilung** der Patienten bei Rauch- und Alkoholgenussgewohnheit. n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt.

Erkrankung	Raucher						Alkoholgenuss						Geschlecht		Gesamt			
	ja		n. b.		nein		ja		n. b.		nein		m	w				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
CUP-Syndrom	1	(2)	1	(2)			1	(2)	1	(2)			1	(2)	1	(2)	2	(4)
Hypopharynx	6	(11)	1	(2)	2	(4)	4	(7)	1	(2)	4	(7)	8	(15)	1	(2)	9	(17)
Larynx	7	(13)	2	(4)	1	(2)	5	(9)	3	(6)	2	(4)	9	(17)	1	(2)	10	(19)
Mundhöhle	8	(15)	4	(7)	6	(11)	7	(13)	5	(9)	6	(11)	16	(30)	2	(4)	18	(33)
Nasopharynx					1	(2)					1	(2)			1	(2)	1	(2)
Oropharynx	9	(17)	5	(9)			5	(9)	5	(9)	4	(7)	13	(24)	1	(2)	14	(26)
Gesamt	31	(57)	13	(24)	10	(19)	22	(41)	15	(28)	17	(31)	47	(87)	7	(13)	54	(100)

Tab. 10: **Tumorentität** und Rauch-, Alkoholgenussgewohnheit und Geschlecht der Patienten. n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt.

3.3 Durchführbarkeit der Therapie

39 Patienten erhielten die vollständige kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin / 5-FU an Tag 1 bis 5 und Tag 28-32 der Strahlentherapie und 64 Gy ohne Unterbrechung. Wegen einer Niereninsuffizienz wurde bei zwei Patienten, die sich in der Gruppe Rezidivbehandlung befanden, anstatt Cisplatin primär Carboplatin ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) appliziert.

Abweichend von o. g. Konzept erhielten zwei Patienten nur Cisplatin und kein 5-FU aufgrund der kardialen Schädigung. Wegen der Niereninsuffizienz bzw. Anstiegs des Kreatinin-Werts erhielt ein Patient anstatt Cisplatin Mitomycin C (10 mg/m^2 , Tag 5 und 36) und ein Patient im zweiten Kurs der Chemotherapie (Tag 28 bis 32) statt Cisplatin Carboplatin bzw. Mitomycin C (Tag 36). Aufgrund der starken Hautreaktion ($n = 1$), Leukopenie / Sepsis ($n = 3$), Thrombozytopenie ($n = 3$) bzw. TIA ($n = 1$) wurde auf Applikation des zweiten Kurses 5-FU verzichtet. Bei zehn Patienten wurde auf Applikation des kompletten zweiten Kurses Cisplatin / 5-FU wegen AZ-Verschlechterung und bei einem Patienten aufgrund von AZ-Verschlechterung und Thrombose Abstand genommen.

Insgesamt wurden im Mittel $19,8 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin und 601 mg/m^2 5-FU am Tag 1 bis 5 in der ersten Bestrahlungswoche und $19,8 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin und 598 mg/m^2 5-FU am Tag 1 bis 5 der fünften Bestrahlungswochen appliziert. 74 % der Patienten haben den zweiten Kurs Cisplatin und 75 % der Patienten den zweiten Kurs 5-FU in voller Dosis erhalten.

Die mediane Gesamtbehandlungszeit betrug 6,4 Wochen. Die RT-Behandlungszeit verlängerte sich ungeplant bei 39 % der Patienten um weniger als eine Woche, bei 7 % der Patienten zwischen ein bis zwei Wochen und bei 2 % der Patienten mehr als drei Wochen. Allerdings sind zwei Patienten während der Strahlentherapie (14 Gy bzw. 16 Gy) verstorben (siehe 3.4). Ein Patient wurde wegen R_2 -Situation bis 70 Gy bestrahlt. Eine Hyperfraktionierung und Akzelerierung aufgrund der Radiotherapiepause und wegen Auftretens einer Thrombose in Sinus karvensus wurde vorgenommen, um die durch die Komplikation erforderliche Bestrahlungspause zu kompensieren

(66 Gy, siehe Tab. 11). Drei Patienten erhielten die Radiotherapie nur bis 50 Gy aufgrund der Vorbelastung von 60 Gy (n = 2, Tab. 12) und vorzeitigem Abbruch der Radiotherapie auf Wunsch des Patienten (n = 1). Ein Patient erhielt die Strahlentherapie bis 60 Gy, da eine pulmonale Metastasierung während der Strahlentherapie festgestellt wurde (Tab. 11).

Chemotherapie	Dosis	1. Zyklus		2. Zyklus	
		n	%	n	%
Cisplatin	20 mg/m ²	39	(72)	26	(48)
Carboplatin	60 mg/m ²	-	(-)	1*	(2)
Mitomycin C	10 mg/m ²	1	(2)	3*	(6)
5-FU	600 mg/m ²	37	(69)	27	(50)
	1000 mg/m ²	1	(2)	-	(-)
Radiotherapie					
	⁺ 70 Gy	1	(2)		
	⁺⁺ 66 Gy	1	(2)		
	64 Gy	34	(63)		
	⁺⁺⁺ 60 Gy	1	(2)		
	⁺⁺⁺⁺ 50 Gy	1	(2)		
	⁺⁺⁺⁺ 16 Gy	1	(2)		
	⁺⁺⁺⁺ bis 14 Gy	1	(2)		

Tab. 11: **Therapieschema der Primärbehandlung:**

Wegen Krea-Anstieg bzw. Niereninsuffizienz anstatt Cis. *Carboplatin bzw. Mitomycin C Applikation.

⁺: R₂-Situation, ⁺⁺: Hyperfraktionierung am Ende der Strahlentherapie, ⁺⁺⁺: während der Therapie v. a. Fernmetastasierung, ⁺⁺⁺⁺: vorzeitiger Abbruch auf Wunsch des Patienten (n = 1) oder Tod (n = 2).

n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl.

Chemotherapie	Dosis	1. Zyklus		2. Zyklus	
		n	%	n	%
Cisplatin	20 mg/m ²	12	(22)	12	(22)
Carboplatin	60 mg/m ²	2	(4)	*2	(4)
5-FU	600 mg/m ²	14	(26)	11	(20)
Radiotherapie					
	64 Gy	12	(22)		
	+50 Gy	2	(4)		

Tab. 12: **Therapieschema der Rezidivbehandlung:** Wegen Niereninsuffizienz anstatt Cis. *Carboplatin Applikation. +: Vorbelastung (n = 2); n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl.

3.4 Akute Toxizität

Während der Therapie verstarb ein Patient nach 16 Gy wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Leukozytopenie, Anämie sowie symptomatischer Thrombozytopenie mit Blutung, die die wiederholte Gabe von Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentraten, G-CSF Injektion sowie Antibiotikatherapie notwendig machten. Bei weiterer klinischer Verschlechterung wurde der Patient intensivmedizinisch betreut und verstarb auf der Intensivstation. Ein zweiter Patient verstarb ebenfalls während der Therapie bei unklarer Todesursache zu Hause (nach 14 Gy).

Als hämatologische Toxizität trat Anämie Grad 3 (5 Pat., 10 %) und Grad 4 (1 Pat., 2 %) nach dem ersten Kurs Cisplatin / 5-FU auf. Als weitere hämatologische Toxizitäten waren Thrombozytopenie Grad 2 (1 Pat., 2 %), Grad 4 (2 Pat., 4 %) und Leukozytopenie Grad 2 (2 Pat., 4 %), Grad 4 (1 Pat., 2 %, wie bereits oben erwähnt) ebenfalls nach dem ersten Kurs Cisplatin / 5-FU zu verzeichnen. Der Patient mit Grad 4 Anämie und Thrombozytopenie hatte als Nebendiagnose eine bekannte CMML.

Sechs Patienten (12 %) hatten nach der ersten Gabe von Cisplatin / 5-FU (erster Kurs) einen Kreatinin-Anstieg Grad 1. Während des zweiten Kurses Cis / 5-FU erlitt ein Patient (2 %) eine Thrombose in Sinus karvernosus und ein weiterer Patient (2%) eine TIA Grad 3.

Die häufigen und signifikanten Vorkommnisse bzgl. akuter Toxizität: Mukositis, Dysphagie, Xerostomie sind in Tab. 13, 14 und 15 aufgelistet.

Während der Therapie erlitten 24 % der Patienten eine Mukositis Grad 2, 31 % eine Mukositis Grad 3 und 2 % an Mukositis Grad 4. Hierbei handelte sich um einen Patienten mit ausgeprägter Mukositis und Ulzeration, welche eine orale Nahrungsaufnahme unmöglich machte (Tab. 13).

Erkrankung	Mukositis												Gesamt			
	0		1		2		3		4		n. b.				verst.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CUP-Syndrom			1	(2)									1	(2)	2	(4)
Hypopharynx	4	(7)	1	(2)	2	(4)	1	(2)	1	(2)					9	(17)
Larynx	1	(2)	3	(6)	4	(7)	1	(2)			1	(2)			10	(19)
Mundhöhle	4	(7)	1	(2)	4	(7)	8	(15)					1	(2)	18	(33)
Nasopharynx							1	(2)							1	(2)
Oropharynx	1	(2)	3	(6)	3	(6)	6	(11)			1	(2)			14	(26)
Gesamtergebnis	10	(19)	9	(17)	13	(24)	17	(31)	1	(2)	2	(4)	2	(4)	54	(100)

Tab. 13: **Tumorentität und Mukositis** während der Therapie.

n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

Erkrankung	Dysphagie												Gesamt			
	0		1		2		3		4		n. b.				verst.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CUP-Syndrom			1	(2)									1	(2)	2	(4)
Hypopharynx					6	(11)	1	(2)	2	(4)					9	(17)
Larynx	1	(2)	1	(2)	6	(11)	1	(2)			1	(2)			10	(19)
Mundhöhle			1	(2)	8	(15)	4	(7)	4	(7)			1	(2)	18	(33)
Nasopharynx							1	(2)							1	(2)
Oropharynx			1	(2)	4	(7)	8	(15)			1	(2)			14	(26)
Gesamtergebnis	1	(2)	4	(7)	24	(44)	15	(28)	6	(11)	2	(4)	2	(4)	54	(100)

Tab. 14: **Tumorentität und Dysphagie** der gesamten Patienten während der Therapie.

n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

Tabelle 14 zeigt das gesamte Patientenkollektiv, das während der Radiochemotherapie Dysphagie angegeben hat. Bereits vor Beginn der Radiochemotherapie klagten 12 Patienten aufgrund der Grunderkrankung bzw. Folge der Operation über hochgradige Dysphagie (Grad 2, 3 und 4). Während der Therapie haben diese Patienten keine Verschlechterung der Dysphagie angegeben. Während der RT-CHX haben 86 % der Patienten, die vor Beginn der RT-CHX keine Dysphagie angegeben haben, über das Auftreten der Dysphagie geklagt (siehe Tab. 15). 48 % dieser Patienten klagten über Dysphagie Grad 2, 24 % über Dysphagie Grad 3 und 10 % über Dysphagie Grad 4.

Erkrankung	Dysphagie												Gesamt			
	0		1		2		3		4		n. b.		verst.		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
CUP-Syndrom			1	(2)									1	(2)	2	(5)
Hypopharynx					6	(14)			2	(5)					8	(21)
Larynx	1	(2)	1	(2)	5	(12)	1	(2)			1	(2)			9	(19)
Mundhöhle			1	(2)	5	(12)	3	(7)	2	(5)			1	(2)	12	(29)
Nasopharynx							1	(2)							1	(2)
Oropharynx			1	(2)	4	(10)	5	(12)							10	(24)
Gesamtergebnis	1	(2)	4	(10)	20	(48)	10	(24)	4	(10)	1	(2)	2	(5)	42	(100)

Tab. 15: **Tumorentität und akute Dysphagie** während der Therapie bei den Patienten, die vor RT-CHX keine Dysphagie angegeben haben.
n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

Erkrankung	Xerostomie												Gesamt		
	0		1		2		3		n. b.		verst.		n	%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
CUP-Syndrom	1	(2)										1	(2)	2	(4)
Hypopharynx	5	(9)			1	(2)	1	(2)	2	(4)				9	(17)
Larynx	5	(9)	2	(4)	1	(2)			2	(4)				10	(19)
Mundhöhle	3	(6)	4	(7)	5	(9)	3	(6)	2	(4)		1	(2)	18	(33)
Nasopharynx									1	(2)				1	(2)
Oropharynx	2	(4)	2	(4)	4	(7)	3	(6)	3	(6)				14	(26)
Gesamtergebnis	16	(30)	8	(15)	11	(20)	7	(13)	10	(19)	2	(4)	54	(100)	

Tab. 16: **Tumorentität und Xerostomie** während der Therapie.
n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

20 % der Patienten gaben Xerostomie Grad 2 und 13 % der Patienten Xerostomie Grad 3 während der RT-CHX an (Tab. 16).

Wegen bestehender Dysphagie aufgrund der Grunderkrankung bzw. Folge der Operation und Aspirationsgefahr hatten sich 12 Patienten (22 %) bereits vor dem Beginn der Radiochemotherapie über eine PEG-Anlage ernährt. Während der RT-CHX wurde bei 11 Patienten eine PEG-Anlage zur hyperkalorischen Ernährung aufgrund der auftretenden Dysphagie als Nebenwirkung der Radiochemotherapie notwendig. Alternativ zur PEG-Anlage erhielten sechs Patienten (11 %) einen zentralvenösen Zugang zur parenteralen Ernährung, da sie spät in der Therapie Ernährungsprobleme entwickelt hatten. Die parenterale Ernährung dauerte in Regelfall eine bis zwei Wochen nach Beendigung der RT-CHX. In dieser Zeit wurde mit dem oralen Kostaufbau begonnen. 38 Patienten (70 %) konnten sich weiter oral ernähren, fünf Patienten haben sich sowohl mit flüssiger Kost als auch durch PEG-Anlage und drei Patienten haben sich sowohl mit parenteraler Ernährung als auch mit flüssiger Kost ernährt. Ein Patient erhielt trotz der PEG-Anlage auch parenterale Ernährung (siehe Tab. 17).

Erkrankung	PEG				i. V.				Oral				Gesamt	
	nein n	%	ja n	%	nein n	%	ja n	%	nein n	%	ja n	%	n	%
CUP-Syndrom	2	(4)	-	(-)	2	(4)	-	(-)	-	(-)	2	(4)	2	(4)
Hypopharynx	7	(13)	2	(4)	8	(15)	1	(2)	3	(6)	6	(11)	9	(17)
Larynx	9	(17)	1	(2)	10	(19)		(-)	-	(-)	10	(19)	10	(19)
Mundhöhle	7	(13)	11	(20)	15	(28)	3	(6)	7	(13)	11	(20)	18	(33)
Nasopharynx	1	(2)	-	(-)	-	(-)	1	(2)	-	(-)	1	(2)	1	(2)
Oropharynx	5	(9)	9	(17)	13	(24)	1	(2)	6	(11)	8	(15)	14	(26)
Gesamt	31	(57)	23	(43)	48	(89)	6	(11)	16	(30)	38	(70)	54	(100)

Tab. 17: **Tumorentität und Ernährung** während der Therapie.

n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

Drei Monaten nach Beendigung der Therapie hatten sich noch 17 Patienten (31 %) mit Hilfe einer PEG-Anlage ernährt. 10 Patienten in dieser Gruppe wurden schon vor der RT-CHX mittels einer PEG-Anlage ernährt. Die Ursache der persistierenden Dysphagie könnte eine Kombination aus den Folgen operativer

Behandlung, anatomische Veränderungen, Aspirationsgefahr und zäher Schleimbildung infolge der Radiotherapie sein.

3.5 Späte Nebenwirkungen

Nach Abschluss der Therapie wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen anhand eines Fragebogens (s. Anhang) nach noch vorhandener Nebenwirkung befragt. Vor allem klagten die Patienten mit Karzinom in der Mundhöhle bzw. Oropharynxkarzinom über noch bestehende Dysphagie. Vier (7 %) Patienten litten noch an Dysphagie Grad 4 und acht (15 %) an Dysphagie Grad 3 (siehe Tab. 18). Die Patienten waren zur Zeit der Nachfrage alle tumorfrei und hatten keinen Nachweis einer Ulzeration. Zur Ursache der persistierenden Dysphagie gehörten Aspiration, anatomische Veränderung infolge der operativen Behandlung und zähe Schleimbildung.

Erkrankung	Dysphagie														Gesamt	
	0		1		2		3		4		n. b.		verst.		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
CUP-Syndrom	1	(2)											1	(2)	2	(4)
Hypopharynx	1	(2)	5	(9)	1	(2)	1	(2)				1	(2)		9	(17)
Larynx	2	(4)	3	(6)	1	(2)						4	(7)		10	(19)
Mundhöhle	2	(4)	1	(2)	3	(6)	4	(7)	2	(4)	5	(9)	1	(2)	18	(33)
Nasopharynx			1	(2)											1	(2)
Oropharynx	1	(2)	3	(6)	2	(4)	3	(6)	2	(4)	3	(3)			14	(26)
Gesamtergebnis	7	(13)	13	(24)	7	(13)	8	(15)	4	(7)	13	(24)	2	(4)	54	(100)

Tab. 18: **Tumorentität und Dysphagie** 3-6 Monate nach Ende der Therapie.
n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

Über Xerostomie Grad 3 klagten sechs (11 %) Patienten und 15 (28 %) Patienten über Grad 2 (siehe Tab. 19).

Erkrankung	Xerostomie										Gesamt			
	0		1		2		3		n. b.				verst.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CUP-Syndrom					1	(2)					1	(2)	2	(4)
Hypopharynx	4	(7)	1	(2)	3	(6)			1	(2)			9	(17)
Larynx	3	(6)	2	(4)	1	(2)			4	(7)			10	(19)
Mundhöhle	2	(4)	3	(6)	6	(11)	2	(4)	4	(7)	1	(2)	18	(33)
Nasopharynx					1	(2)							1	(2)
Oropharynx	3	(6)	1	(2)	3	(6)	4	(7)	3	(6)			14	(26)
Gesamtergebnis	12	(22)	7	(13)	15	(28)	6	(11)	12	(22)	2	(4)	54	(100)

Tab. 19: **Tumorentität und Xerostomie** 3 - 6 Monate nach Ende der Therapie.
n: absolute Zahl, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt, verst.: verstorben.

3.6 Progressionsfreies und Gesamt-Überleben

Zum Zeitpunkt der retrospektiven Erhebung dieser Daten betrug die Dauer der lokalen Tumorkontrolle bzw. die maximale Nachbeobachtungszeit insgesamt drei Jahre und sieben Monate mit einer medianen Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten von 24 Monaten. Hierbei waren 16 der Patienten (30 %) bereits tot (siehe Tab. 20), 14 der Patienten (26 %) hatten bereits ein Lokalrezidiv (10 Pat.) bzw. Fernmetastasierung (4 Pat.) und bei zwei der Patienten (4 %) war der Zustand unbekannt (Tab. 20). Speziell bei Patienten mit PEG-Anlage, die bereits vor Beginn der RT-CHX eine Zusatzernährung erhielten, betrug die Überlebensrate 83 %.

Erkrankung	Leben		Tod		n. b.		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cup-Syndrom	1	(2)	1	(2)			2	(4)
Hypopharynx	8	(15)	1	(2)			9	(17)
Larynx	7	(13)	1	(2)	2	(4)	10	(19)
Mundhöhle	9	(17)	9	(17)			18	(33)
Nasopharynx	1	(2)					1	(2)
Oropharynx	10	(19)	4	(7)			14	(26)
Gesamtergebnis	36	(67)	16	(30)	2	(4)	54	(100)

Tab. 20: **Lage des Primärtumors** und Überleben nach drei Jahren und sieben Monaten (Stand 15.02.08);
n: absolute Zahlen, Zahl in Klammer: %-Zahl, n. b.: nicht bekannt.

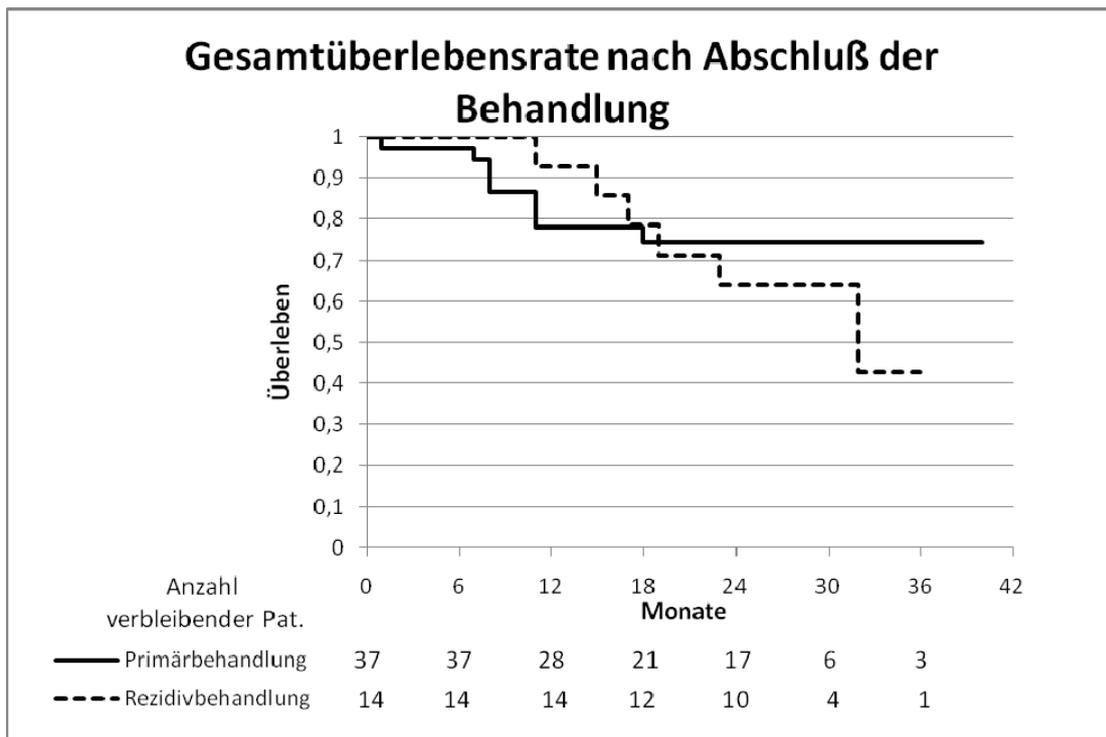


Fig. 2: **Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamt-Überlebens** ab Zeitpunkt der Operation und nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie. Primärbehandlung: Patienten mit Erstdiagnose, Rezidivbehandlung: Patienten bereits nach dem ersten Lokalrezidiv. p-Wert = 0,479.

Die Rate des Gesamt-Überlebens lag nach 24 Monaten bei 74,3 % in der Primärbehandlung und 64,3 % in der Gruppe der Rezidivbehandlung (siehe Fig. 2). Das progressionsfreie Überleben betrug 68,2 % +/- 18,8 % (95 VB) bei der Gruppe der Primärbehandlung und 50 % +/- 24,45 % (95 VB) bei der Gruppe der Rezidivbehandlung (siehe Fig. 3).

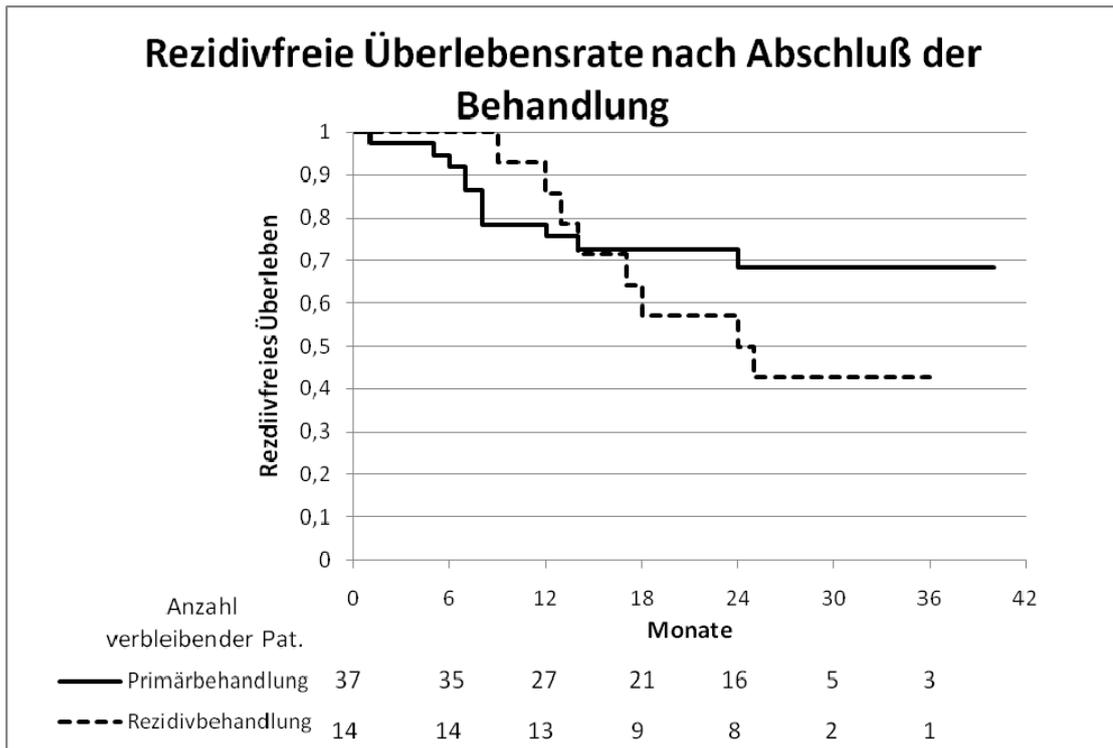


Fig. 3: **Kaplan-Meier Abschätzung des rezidivfreien Überlebens** ab Zeitpunkt der Operation und nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie.
 Primärbehandlung: Patienten mit Erstdiagnose, Rezidivbehandlung: Patienten bereits nach dem ersten Lokalrezidiv. p-Wert = 0,27.

Die Anzahl der Rezidive verteilt sich bei Primärbehandlung folgendermaßen: vier Lokalrezidive, drei Fälle von Fernmetastasierung (Lungenfiliae n = 3). In dieser Gruppe (Primärbehandlung) trat ein Monat nach dem Abschluss der Therapie die erste Fernmetastasierung auf. In Rezidivbehandlung haben sechs Patienten Lokalrezidive und eine Patient Fernmetastasierung (ossär) (Fig. 4 und 5). Die kumulative Inzidenz-Abschätzung der lokoregionären Rezidive nach zwei Jahren betrug 13 % in erster Gruppe (Primärbehandlung) im Vergleich zu 36 % bei Rezidivbehandlung (Fig. 4).

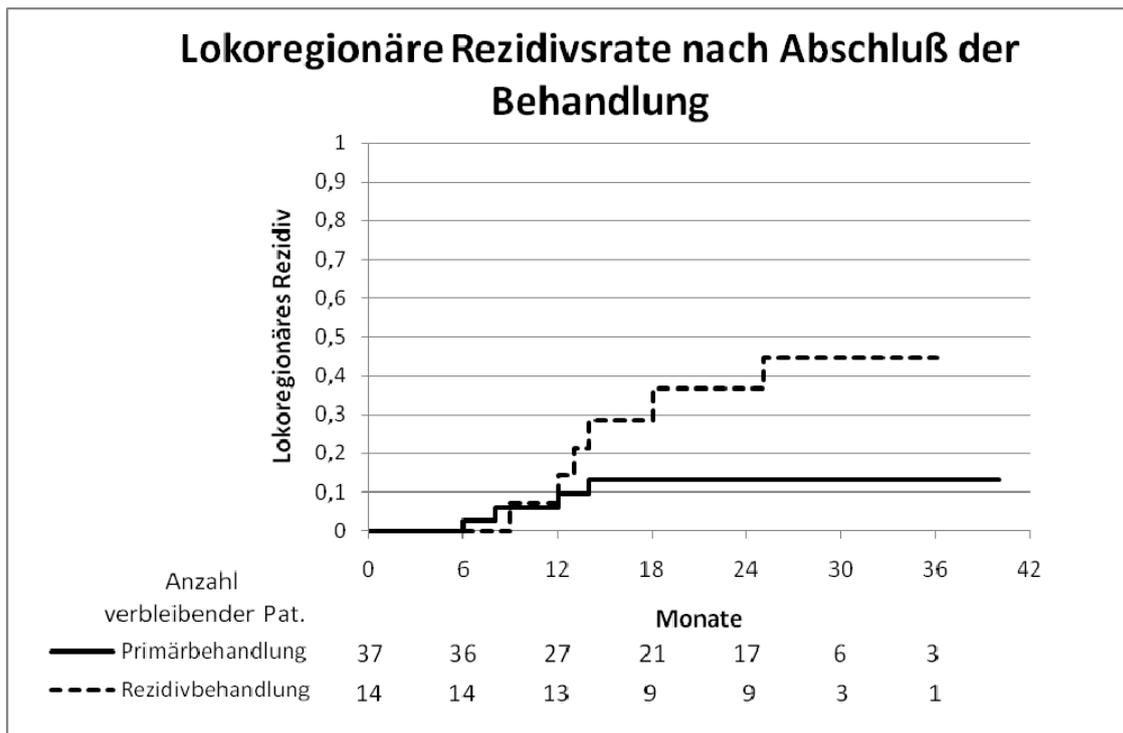


Fig. 4: **Kumulative Inzidenz-Abschätzung des lokoregionären Rezidivs** ab Zeitpunkt der Operation und nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie.

Primärbehandlung: Patienten mit Erstdiagnose, Rezidivbehandlung: Patienten bereits nach dem ersten Lokalrezidiv. P-Wert = 0,048.

Die kumulative Inzidenz der Metastasierung nach zwei Jahren wurde sowohl in der Gruppe der Primärbehandlung als auch in der Gruppe der Rezidivbehandlung mit 11 % abgeschätzt (siehe Fig. 5).

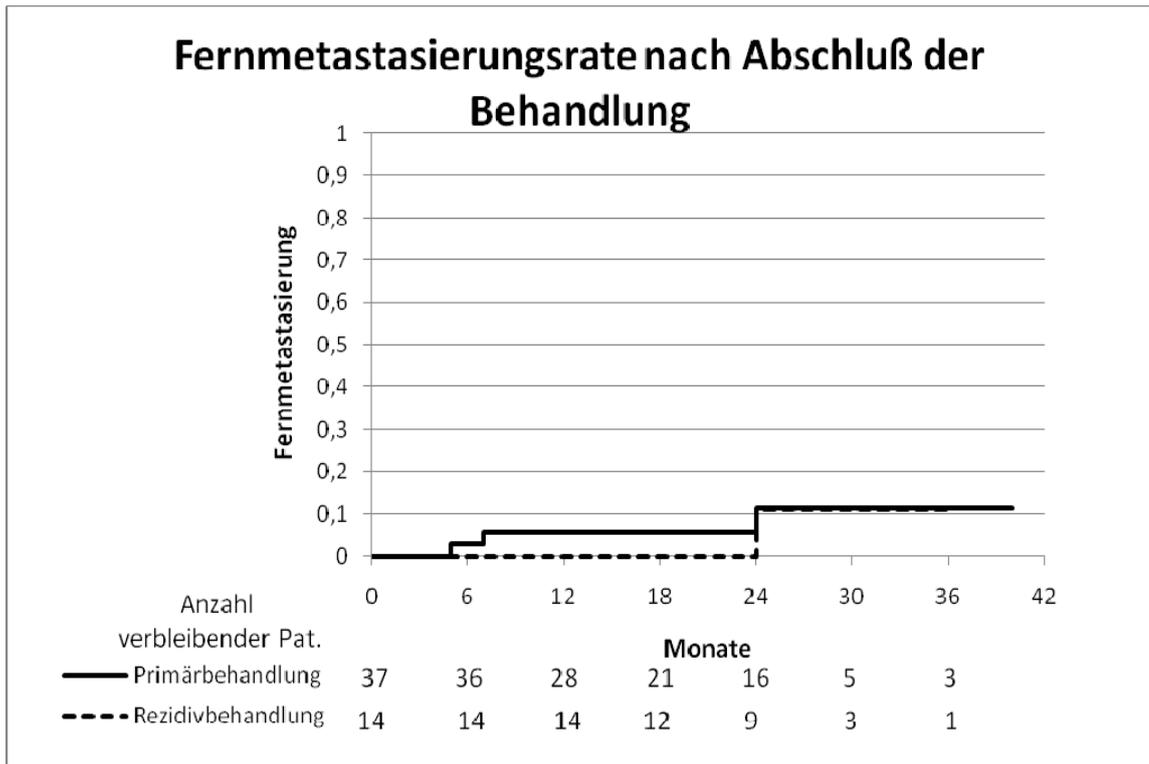


Fig. 5: **Kumulative Inzidenz-Abschätzung der Fernmetastasierung** ab Zeitpunkt der Operation und nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie.

Primärbehandlung: Patienten mit Erstdiagnose, Rezidivbehandlung: Patienten bereits nach dem ersten Lokalrezidiv. p-Wert = 0,75.

4 Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse von insgesamt drei randomisierten Studien (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004; Fietkau et al., 2006) wurde die adjuvante Therapie der Patienten mit operablem und fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren in den Stadien III / IV (M_0) mit hohem Rezidivrisiko in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Düsseldorf auf die simultane Radiochemotherapie umgestellt. In dieser Arbeit sollten Patienten, die diese Therapie erhalten haben, retrospektiv auf die lokoregionäre Rezidivrate, Gesamt-Überleben bzw. progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs, Fernmetastasierung, akute/späte Toxizität, Korrelation zwischen Tabak- bzw. Alkohol-Genuss und Tumorentität hin untersucht werden. Zum einen sollten unsere Daten mit Literaturangaben verglichen werden, zum anderen sollte die Rate der akuten Nebenwirkungen der Therapie in unserer Klinik verifiziert werden. Die Untersuchung dient zur Überprüfung der Effektivität und Toxizität des Konzepts und ist somit auch Bestandteil einer Qualitätskontrolle. Dies sollte uns bei Prophylaxe der häufig auftretenden Nebenwirkungen und folgende Supportivtherapie von Nutzen sein, damit mögliche Therapieabbrüche vermieden werden.

Mindestens 75 % der diagnostizierten Kopf- und Hals-Tumore in Europa, den USA und anderen Industrieländern liegt eine Kombination von Rauchen und Alkoholkonsum zu Grunde (Blot et al. 1988; Negri et al. 1993). Da die o. g. Gewohnheiten sehr eng miteinander verknüpft sind, ist es sehr schwierig, die separate Mitwirkung dieser o. g. Risikofaktoren bzgl. der Entstehung der Kopf- und Hals-Tumoren zu untersuchen (Waddell und Levy, 2000). In einer zusammengefassten Auswertung der Daten von Hashibe und Mitarbeiter wurde bestätigt, dass Rauchen ein hoher Risikofaktor für Kopf- und Hals-Tumore unabhängig von Alkoholtrinken ist (Hashibe et al. 2007). In sieben von 15 Studien wurde statistisch signifikante Assoziation zwischen Rauchen und dem Risiko der Kopf- und Hals-Tumoren bei Nicht-Alkoholkonsumenten einschließlich dosisabhängiger Beziehung der Häufigkeit und Dauer des Rauchens nachgewiesen. Das durchschnittliche relative Risiko für Raucher beträgt für Karzinome

der Mundhöhle 4,0 – 5,0 und für Oro- bzw. Hypopharyngeale Tumoren und 10,0 für Larynxkarzinome (IARC Monograph, 2004).

Ein weiterer Risikofaktor für Entstehung der Kopf-Hals-Tumoren ist die Infektion mit HPV insbesondere mit HPV-16 (Furniss et al., 2007). Epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass Nicht-Raucher und wenig- bzw. Nicht-Trinker eher an Tumoren mit positiven HPV-16 erkranken als die Raucher und Trinker (Lindel et al., 2001). In einer Untersuchung von Fouret und Kollegen waren alle Nicht-Raucherpatienten und 80 % der Raucherpatienten HPV-16 positiv (Fouret et al., 1997). Der kombinierte Einfluss von Alkohol und HPV-Infektion bei der Entstehung der Tumoren wurde in einer multizentrischen Studie untersucht. Bei der Entstehung eines Tumors im Mundbereich haben Nicht-Raucher mit positiven HPV-16 Status ein hohes Risiko im Vergleich zu Nicht-Raucher mit negativem HPV Status, aber gleiches Risiko zu Rauchern mit negativem HPV Status (Herrero et al., 2003). Raucher mit positivem HPV Status haben höheres Risiko für Tumore in der Mundhöhle. In Bereich des Oro-Pharynx haben Nicht-Raucher mit positivem HPV Status ein höheres Risiko als die Raucher mit negativem HPV Status, aber gleiches Risiko wie Raucher mit positivem HPV Status.

In der vorliegenden Arbeit waren 57 % der Patienten Raucher. Über die HPV-Assoziation in unserem Patientengut können wir keine Aussage treffen, da keine Untersuchung durchgeführt war. Im untersuchten Patientenkollektiv waren 70 % in der Gruppe mit Larynxkarzinom, 66 % in der Gruppe mit Hypopharynxkarzinom und 44 % in der Gruppe von Mundhöhlenkarzinom Raucher. 41 % der Patienten haben übermäßigen bzw. regelmäßigen Alkoholgenuss angegeben. Sie waren zu 50 % an Larynxkarzinom, zu 44 % an Hypopharynxkarzinom und zu 39% an Mundhöhlenkarzinom erkrankt.

Es gibt in dieser Arbeit folgende Einschränkungen. Die gesellschaftliche Akzeptanz der Rauchgewohnheiten und vor allem Alkoholkonsum mag bei der persönlichen Befragung der Patienten die subjektive Antwort beeinflussen zu haben. Diese Annahme geht die Tatsache voraus, dass viele der Befragten die Frage

nach Alkoholkonsum gar nicht beantwortet haben bzw. nach gezielten Fragen sehr zögerlich darauf eingegangen sind. Bei den Rauchgewohnheiten waren eher die Häufigkeit und Dauer des Rauchens ungenau beantwortet. Die Patientenzahl in dieser Arbeit ist begrenzt, vor allem muss kritisch angemerkt werden, da die Daten zum Teil retrospektiv erhoben worden sind, dass einige Patienten bereits zum Zeitpunkt der Befragung verstorben bzw. nicht erreichbar waren. Trotz dieser Einschränkung konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass es sich bei unseren Patienten um ein zumindest für Europa typisches Kollektiv gehandelt hat und wir wahrscheinlich das wahre Ausmaß der Trink- und Rauchgewohnheiten unterschätzt haben.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind Mukositis und Dysphagie als akutes Geschehen und Xerostomie, Karies, Osteoradionekrose, Kieferklemme und Geschmacksstörung als späte Komplikationen der Strahlentherapie bekannt.

Mukositis ist die häufigste und auch die dosislimitierende Nebenwirkung während der Radiochemotherapie für die Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Compliance hat. Bei fast allen Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren, die strahlentherapeutisch behandelt werden, tritt in gewissem Maße als akute Nebenwirkung Mukositis auf. Die simultane Applikation der Chemotherapie kann das Auftreten der Mukositis erhöhen (Wilkes, 1998). Parulekar berichtet über Auftreten der Mukositis höheren Grades bei kombinierter Radiochemotherapie zur alleinigen Radiotherapie (34% zu 43%) (Parulekar et al., 1998).

In Jahr 2004 wurden zwei randomisierte Studien: EORTC (Versuch #22931) und RTOG (Versuch #9501) publiziert, bei denen die Rolle der begleitenden Chemotherapie während der Radiotherapie bei postoperativen Patienten evaluiert wurde (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004).

Cooper und Mitarbeiter haben ein signifikantes Vorkommen aller Grad 3 - 4 Toxizität bei der kombinierten Radiochemotherapie zur alleinigen Radiotherapie (31 % zu 17 %) festgestellt (Cooper et al. 2004). In dieser Studie wurden von September 1995 bis April 2000 459 Patienten (RTOG) randomisiert. Ein-

schlusskriterien waren zwei und mehr Lymphknotenmetastasen, R1-Resektion und extrakapsuläres Wachstum. Nach der vollständigen Resektion des makroskopischen Tumor und Lymphknotenmetastasen wurden 231 Patienten in Radiotherapie-Arm (60-66 Gy ZVD / 2 Gy ED / 30-33 Fraktionen, 6 - 6,6 Wochen) und 228 Patienten in Radiochemotherapie-Arm mit Radiotherapie (wie oben erwähnt) und simultane Applikation der Chemotherapie (Cisplatin 100 mg/m², Tag 1, 22 und 43) behandelt. Durch die höhere Toxizität der kombinierten Therapie konnten nur ca. 60 % der Patienten alle drei Chemokurse erhalten.

In einer ähnlichen Studie wie o.g. haben Bernier und Kollegen 334 Patienten mit Kopf-Hals-Tumor Stadium III / IV oder Stadium I / II mit N2/3 randomisiert (EORTC, Bernier et al., 2004). Postoperativ wurden 167 Patienten in Radiotherapie-Arm (66 Gy ZVD / 2 Gy, 6,5 Wochen) und 167 Patienten in Radiochemotherapie-Arm mit Radiotherapie (wie oben erwähnt) und zusätzlicher simultaner Applikation von Cisplatin (100 mg/m², Tag 1, 22 und 43) behandelt. In dieser Studie betrug die Mukositis Grad 3 - 4 41 % bei der Radiochemotherapie zu 21 % bei alleiniger Radiotherapie.

Fietkau und Mitarbeiter berichten über Anstieg der Mukositisrate Grad 3 - 4 von 12,6 % bei alleiniger Radiotherapie auf 20,8 % zu kombinierter Radiochemotherapie. Sie verglichen die postoperative Radiochemotherapie bestehend aus Cisplatin / 5-FU mit der alleinigen Radiotherapie bei Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren bei Hochrisikoprofil (Fietkau et al. 2006). Von Mai 1997 bis Dezember 2004 wurden 440 Patienten im Rahmen dieser Phase-III-Studie randomisiert und behandelt. Hoch-Risiko-Patienten waren Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit operabler Primärtumormanifestation im Oro- oder Hypopharynx und supraglottischen Larynx. Zudem wiesen die Patienten verschiedene Risikofaktoren wie ausgedehntem Tumor (pT3 R1, pT4) oder drei und mehr Lymphknotenmetastasen bzw. extrakapsuläres Wachstum oder Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) auf. Nach Tumorresektion und ND wurden 214 Patienten in Radiotherapie-Arm (64 Gy ZVD / 2 Gy ED / 32 Fraktionen / 6,6 Wochen) und 226 Patienten in Radiochemotherapie-Arm mit Radio-

therapie (wie oben) und zusätzlicher Applikation der Chemotherapie bestehend aus Cisplatin (20 mg/m^2 Tag 1 bis 5, in der 1. und 5. Bestrahlungswoche) und 5-FU als 24 Stunden-Dauerinfusion (600 mg/m^2 Tag 1 bis 5, in der 1. und 5. Bestrahlungswoche) randomisiert (Fietkau et al. 2006). Auf dieser Studie basiert das Konzept der Therapie, die unsere Patienten in dieser retrospektiven Untersuchung erhalten haben.

Trotz der Einschränkung aufgrund der begrenzten Patientenzahl konnte in dieser Arbeit keinen wesentlichen Unterschied bzgl. der Mukositis Grad 3 - 4 (32 %, mit einem 95 % Vertrauensbereich von 19 % - 46 %) im Vergleich mit Daten von Fietkau (20,8 %), EORTC- (41 %) und RTOG-Studien (31 %) festgestellt werden. Allerdings ist ein Vergleich zu Daten von EORTC- und RTOG-Studien nur bedingt möglich, da in diesen Studien nur Cisplatin (100 mg/m^2 , Tag 1, 22, 43) appliziert wurde.

Neben der Mukositis ist die Dysphagie eine der häufigsten Nebenwirkungen während der kombinierten Radiochemotherapie. Bernier und Mitarbeiter haben einen leichten Anstieg der Dysphagie-Rate bei der kombinierten Radiochemotherapie zur alleinigen Radiotherapie (12 % zu 10 %, keine Grad-Angaben) festgestellt (Bernier et al. 2004). Forastiere und Mitarbeiter berichten ebenfalls über durch Chemotherapie bedingte Toxizität und verstärkte Rate ernsthafter Nebenwirkungen bedingt durch Radiotherapie bei Patienten, die simultan Chemotherapie erhalten haben (Forastiere et al. 2003). Von August 1992 bis Mai 2000 wurden 547 Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom und mit dem Ziel des Organerhalts in dieser Studie randomisiert. 324 Patienten wurden in der Therapiegruppe Induktionschemotherapie bestehend aus Cisplatin 100 mg/m^2 , Tag 1 und 5-FU 1000 mg/m^2 , Tag 1 bis 5 (2 Kurse insgesamt in Abstand von drei Wochen) und anschließender Radiotherapie (70 Gy ZVD / 2 Gy ED / 35 Fraktionen) behandelt. 171 Patienten erhielten simultan zu Radiotherapie (wie o. g.) Cisplatin 100 mg/m^2 am Tag 1, 21 und 43 der Radiotherapie. 171 Patienten erhielten nur Radiotherapie (70 Gy ZVD / 2 Gy ED / 35 Fraktionen). In dieser Studie betrug die Dysphagie-Rate Grad 3 - 4 35 % in der Gruppe mit simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zu 19 % in der Gruppe mit

alleiniger Radiotherapie. In der vorliegenden Arbeit betrug die akute Dysphagie-Rate Grad 3 - 4 28 % bzw. 11 %. Fast über die Hälfte der Patienten, die sich während der Therapie über die Dysphagie beklagten, hatten schon bereits vor Beginn der Radiochemotherapie aufgrund der Erkrankung und Folge der operativen Behandlung, bzw. Aspirationsgefahr oder Zungenfixation an Dysphagie gelitten. Vor allem die Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Hypopharynxkarzinom klagten über Dysphagie Grad 4. Diese Patienten hatten keine Verschlechterung der Dysphagie während der RT-CHX angegeben. Insgesamt konnte in unserer Studie vergleichsweise mit Ergebnissen von Bernier und Mitarbeitern (Bernier et al., 2004) bzgl. der Dysphagie (12 % bei RT-CHX-Arm, keine Grad-Angaben) höhere Dysphagie-Rate festgestellt werden.

Als eine der Morbiditäten der Tumorpatienten ist die Mangelernährung sehr lange bekannt (Warren 1932). 25 - 50 % der Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren haben bereits vor jeglicher Therapie einen reduzierten Ernährungszustand (Thiel et al. 1988). Die entscheidenden Faktoren sind Tumorstadium, Tumorkachexie, Unfähigkeit der adäquaten Nahrungsaufnahme als Folge der Beeinträchtigung des Kauens bzw. des Schluckens, die sich durch die Therapie (Operation, Strahlen- und Chemotherapie) und deren Komplikationen ergeben können. Munshi und Kollegen berichteten retrospektiv über 140 Patienten mit Kopf- und Hals-Tumor, die radiotherapiert wurden (definitive Radiotherapie, kombinierte Radiochemotherapie oder adjuvante Radiotherapie) (Munshi et al., 2003). Gewichtsverlust war in der zweiten Woche der Therapie aufgetreten. Größte Gewichtsabnahmen kamen in der dritten bzw. vierten Woche bei etwa 37 % der Patienten. Die Risikofaktoren, die signifikant mit ernster Gewichtsverlust (> 5 kg) assoziiert waren, waren in dieser Studie der Karnofsky-Status (weniger als 80) bei Beginn der Therapie, die kombinierte Radiochemotherapie und die Dosis der Radiotherapie über 60 Gy. Daher können derzeitige multimodale Therapieprotokolle nicht ohne Supportivtherapie einschließlich enteraler Ernährung durchgeführt werden.

Der Einfluss der Ernährung auf das Ergebnis der Therapie bei Patienten mit Kopf- und Halstumor wurde in einer Studie von Rabinovitch und Mitarbeiter

untersucht (Rabinovitch et al., 2006). Diese Studie wurde als eine ungeplante Re-Analyse der randomisierten Studie RTOG (90-03) mit 1073 Patienten durchgeführt. 27 % der Patienten hatten bereits vor Beginn der definitiven Radiotherapie zusätzliche Ernährung in Form von flüssiger oraler Zusatzernährung (50 %), PEG-Sondennahrung (27 %), kombinierte orale und enterale Ernährung (16 %) und parenterale Ernährung (6 %) erhalten. Während und nach der Radiotherapie brauchten 86 % der Patienten die oben genannte zusätzliche Ernährung. Nach Abschluss der Therapie haben die Patienten, die bereits vor Beginn der Therapie eine Zusatzernährung erhalten haben, signifikant weniger Gewichtsverlust als die restlichen Patienten (5 % zu 7 %). Hierbei wurde tendenziell das Auftreten von Mukositis Grad 3 und 4 gegen Ende der Strahlentherapie häufiger bei den Patienten festgestellt, die keine zusätzliche Ernährung erhalten haben (40 % zu 34 %). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 64,2 Monaten war die 5-Jahreslokkontrolle 29 % für die Patienten mit Zusatzernährung vor der Therapie, 55 % bei den Patienten mit Zusatzernährung während der Therapie und 57 % bei den Patienten ohne Zusatzernährung. Rabinovitch und Mitarbeiter haben eine signifikant schlechtere 5-Jahresüberlebensrate bei den Patienten mit Zusatzernährung vor der Therapie im Vergleich zu dem restlichen Patienten festgestellt, die nur während der Therapie zusätzlich ernährt wurden bzw. keine Zusatzernährung erhalten haben (16 %, 36 % und 49 %). In publizierter Literatur wird angenommen (Lees 1997; Senft et al., 1993; Fietkau et al., 1991), dass die Zusatzernährung die Lebensqualität verbessert und die Therapietoleranz erhöht. Die Ergebnisse von Rabinovitch lassen darauf schließen, dass Patienten mit fortgeschrittenem Tumor schon vor der Therapie die Zusatzernährung benötigen, da sie aufgrund der Tumorausdehnung schlechter schlucken konnten.

In unserer Studie hatten bereits 12 Patienten (22 %) wegen Schluckbeschwerden infolge der Operation und erheblicher Gewichtsverluste eine PEG-Anlage vor Beginn der Radiochemotherapie erhalten. Beim Auftreten hochgradiger Dysphagie während der Therapie infolge der akuten Nebenwirkungen war die PEG-Anlage bei elf weiteren Patienten (20 %) und / oder einen zentralvenösen

Zugang zur parenteralen Ernährung bei sechs Patienten (11 %) erforderlich. 38 Patienten (70 %) haben sich weiter oral ernähren können, fünf Patienten (9 %) hiervon hatten trotz oraler Ernährung eine PEG-Anlage, da sie sich vorwiegend nur von flüssiger Kost ernähren konnten. Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten hatten speziell Patienten mit PEG-Anlage (vor Beginn der RT-CHX) in unserem Patientenkollektiv eine Überlebensrate von 83 %.

In einer anderen Studie haben Ravasco und Mitarbeiter eine Reduktion der Anorexie, Übelkeit / Erbrechen, Xerostomie und Dysphagie drei Monaten nach Radiotherapie bei mehr Patienten der Gruppe 1, die in dieser Studie eine Diät-Beratung erhalten haben, als bei Patienten mit alleiniger Diät und Nahrungsergänzung beobachtet (Ravasco et al. 2005). Es wird vermutet, dass die Ernährungsmodifikation durch Stimulation der Speichelsekretion das Mundhöhlen-Milieu verändern konnte und die Möglichkeit der oralen Unverträglichkeit gegenüber Nahrungsmittel mindert (Frankmann, 2000). Aus diesem Grunde sollte eine Ernährungsberatung während der Radiochemotherapie unbedingt durchgeführt werden und aufgrund der erhöhten Nebenwirkungsrate wie Dysphagie und Mukositis rechtzeitig eine intensivierete supportive Therapie und Schmerzmedikation eingeleitet werden.

Damit der Schluckakt weitertrainiert wurde, wurden unsere Patienten auch bei liegendem ZVK oder PEG-Anlage dazu angehalten, wenigsten noch kleinere Mengen Nahrung bzw. Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Trotzdem ernährten sich noch 17 Patienten drei Monate nach Beendigung der Therapie mit Hilfe von PEG-Anlage. Zehn Patienten in dieser Gruppe ernährten sich schon bereits vor RT-CHX über PEG-Anlage (siehe S. 33). Die Ursache der persistierenden Dysphagie bei diesen Patienten kann nicht ausschließlich als Folge der Radiochemotherapie sondern als eine Kombination zwischen der Folgen operativer Behandlung, anatomischer Veränderungen, Aspirationsgefahr, aber auch zäher Schleimbildung infolge der Bestrahlung der Speicheldrüsen betrachtet werden. Mit modernen Techniken wie zum Beispiel IMRT versucht man bei der Bestrahlung, soweit die Lage des primären Tumors es zulässt, das gesunde Gewebe

und die Speicheldrüsen zu schonen, was evtl. zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen könnte.

Xerostomie ist eine der wichtigsten Spät-Komplikationen bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren, da bedingt durch die Radiotherapie die Speicheldrüsen bilateral hohe Strahlendosen erhalten. Sie beeinträchtigt signifikant die Lebensqualität der Patienten und kann ernste gesundheitliche Probleme wie z. B. Karies mit der Notwendigkeit sekundärer Zahnextraktionen, welche das Risiko für Osteoradionekrose erhöhen, für den Patienten zu Folge haben. In einer Befragung haben die Untersucher festgestellt, dass 64 % der Langzeit-Überlebenden eine mäßige bis hochgradige Xerostomie erdulden müssen (Wijers et al. 2002).

Nach unserer Untersuchung haben 28 % Patienten eine Xerostomie Grad 2 und 11 % eine Xerostomie Grad 3 während der Therapie bzw. direkt nach der Therapie angegeben. Vor allem gaben Patienten mit Hypopharynx-, Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom Xerostomie Grad 2 und 3 an. Etwa drei Monate nach Beendigung der Therapie und später litten 39 % der Patienten an Xerostomie Grad 2 und Grad 3. In der Literatur haben die Patienten mit Nasopharynxkarzinom nach der Radiotherapie eher als die mit Oropharynxkarzinom und Larynxkarzinom an anhaltender Xerostomie gelitten (Wijers et al. 2002). Seung und Mitarbeiter haben bei 69 Patienten, die mit Nasopharynx- oder Oropharynxkarzinom mittels IMRT-Technik, die das gesunde Gewebe und Speicheldrüsen schonen sollte, teilweise mit simultaner Chemotherapie (45 Patienten, 65 %) radiotherapiert wurden, bei 29 Patienten (42 %) Xerostomie Grad 2 und bei 40 Patienten (58 %) Xerostomie Grad 3 beobachtet (Seung et al., 2008).

In einer Phase-III-Studie stellten Wasserman und Mitarbeiter die Reduktion der Xerostomie bei Patienten mit Kopf- und Hals-Tumor, die Amifostin 15-30 Min. vor jeder Fraktion der Radiotherapie i. v. erhalten haben, dar (Wasserman et al., 2005). Verabreichung von Amifostin während der Radiotherapie reduziert Xerostomie Grad 2 und mehr über eine Follow-Up Zeit von zwei Jahren. In dieser Studie wurde bzgl. der lokoregionären Kontrolle, des tumorfreien Überle-

bens und des Gesamtüberlebens keine signifikante Differenz zwischen Amifostin-Gruppe und Kontrollgruppe festgestellt. Aufgrund einer Reihe von Nebenwirkungen, vor allem bei einer intravenösen Applikation, wie z. B. Nausea, Emesis und / oder Hypotension und des relativ geringen Effekts hat sich das Medikament nicht durchgesetzt. Außerdem sind mittels IMRT mindestens gleichwertige Ergebnisse zu erreichen.

In unserer Studie klagten Patienten tendenziell an etwas geringere Schweregrad der Xerostomie als in Literatur berichtet. Es sollte kritisch angemerkt werden, dass die Angaben zur Xerostomie vor allem subjektiv sind und hierbei keine systematische prospektive Erfassung der Speichelproduktion stattgefunden hat.

Die frühen Stadien von Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Hals-Region weisen langfristige lokoregionäre Tumorkontrollraten von 70 - 90 % nach definitiver Strahlentherapie (66 - 70 Gy) auf, was die Strahlensensibilität dieser Tumorentität bestätigt (Bataini et al. 1989). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren im Stadium III / IV sinkt trotz hoch dosierter, konventionell fraktionierter Strahlentherapie auf 17 % - 46 % (Budach et al., 2001). Bei operablen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien beträgt die lokoregionäre Rezidivrate nach erfolgter Operation und RT ca. 30 % - 40 % (Fietkau et al., 2006; Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004). Die 5-Jahre Gesamtüberlebensrate liegt bei 40 % - 47 % (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004). Bei einem Verzicht auf adjuvanter Radiotherapie liegt die lokoregionäre Rezidivrate in diesen Stadien um den Faktor 3 höher (Vikram et al., 1984). Zu den Prognose-Faktoren zählen die Tumorlokalisation und die Qualität der Tumorresektion und in manchen Studien ebenfalls das Alter (Johnson et al. 1981; Griffin et al. 1984). Die Tumorlokalisation scheint in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen, da die Tumoren im Bereich von Mundhöhle und möglicherweise Oropharynx bessere Resultate als die Tumore im Bereich von Hypopharynx nachweisen (Dreyfuss und Clark, 1991). Hypopharynxkarzinome haben in fast allen untersuchten Kollektiven eine deutliche schlechtere Prognose. Veness berichtete über eine bessere

Überlebenschance der Patienten, die erst relativ spät an einem Tumor erkranken, als jüngere (Veness, 1999). Jedoch verschlechtert sich die Überlebenschance bei den über 70-jährigen. Es ist derzeit unklar, ob die < 40-jährigen Patienten wirklich schlechter laufen auch wenn in einigen Kollektiven ein solcher Trend festgestellt wurde. Aufgrund der trotz adjuvanter Strahlentherapie immer noch hohen lokoregionären Rückfallrate hat man die zusätzliche simultane CHX getestet. Man versucht, die Wirkung der Radiotherapie mit Applikation einer Systemtherapie wie z. B. Chemotherapie zu steigern. Hierbei stellt sich die Frage, ob die zusätzliche Applikation der Cisplatin-haltigen Chemotherapie wie bei den nicht operablen Tumoren (Bourhis et al., 2007) auch in der adjuvanten Situation zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen kann.

In EORTC- und RTOG-Studien (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004); deren Aufbau bereits ausführlich bei der Abhandlung der Toxizitäten erklärt wurden (siehe Diskussion Seite 43 - 44), wurde der Effekt von dreimal 100 mg/m² Cisplatin simultan zu einer adjuvanten konventionell fraktionierten Strahlentherapie bis 66 Gy untersucht. Sie bewiesen die Effektivität der postoperativen kombinierten Radiochemotherapie in Hinblick auf lokoregionäre Kontrolle und erkrankungsfreies Überleben. Beide Studien (EORTC und RTOG) zeigten eine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch die zusätzliche Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (kumulative Inzidenz nach fünf Jahren: EORTC: 18 % zu 31 %; RTOG: 18 % zu 28 %). Ebenfalls ist die tumorfreie 2-Jahresüberlebensrate in beiden Studien (EORTC: RT-Arm: 59 %, RT-CHX-Arm: 74 % und RTOG: RT-Arm: 57 %, RT-CHX: 63 %) um etwa 10 % zugunsten der kombinierten Radiochemotherapie erhöht.

Auch die ARO-Studie (Fiekau et al, 2006) ließ einen klaren Vorteil für die lokale Kontrolle und das Überleben durch die kombinierte Radiochemotherapie erkennen. Nach Tumorresektion bei Patienten mit oben genanntem Risikoprofil (siehe Kapitel 4, Seite 44) wurde die adjuvante alleinige RT (64 Gy) mit kombinierter RT und zusätzliche Applikation der Chemotherapie bestehend aus Cisplatin (20 mg/m² Tag 1 bis 5, in der 1. und 5. Bestrahlungswoche) und 5-FU als 24 Stunden-Dauerinfusion (600 mg/m² Tag 1 bis 5, in der 1. und 5. Bestrah-

lungswoche) verglichen (Fietkau et al., 2006). Die 2-Jahreslokkontrolle lag bei 72 % in der alleinigen RT-Gruppe und bei 88 % in der Radiochemotherapie-Gruppe. Die 2-Jahresüberlebensrate war in der Radiochemotherapie-Gruppe mit 78 % signifikant höher als sie in der alleinigen RT-Gruppe mit 71 %.

Bei sehr intensiver, lokoregionärer Therapie (Operation und adjuvante RT-CHX), wie in den drei Studien nachgewiesen wurde, wird die Rate von lokoregionären Rezidiven auf ca. 10 % - 20 % durch die zusätzliche Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie verbessert.

Bei einer Metaanalyse der RTOG- und EORTC-Studie wurde untersucht, ob alle Subgruppen in gleicher Weise von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren. Diese Analyse der Subgruppen stellte die signifikante prognostische Rolle der extrakapsulären Ausdehnung oder des mikroskopischen Residualtumors (< 5 mm tumorfreier Sicherheitsabstand im Operationspräparat) heraus (Bernier et al. 2005). In beiden Studien wurde ein deutlicher Trend zugunsten der simultanen Radiochemotherapie bei Patienten mit ECE und / oder knapper Resektionsrand festgestellt. In dieser Analyse scheinen die Patienten mit zwei oder mehreren histopathologisch befallenen LK ohne ECE (extrakapsuläre Ausdehnung) als Risikofaktor keine Vorteile durch zusätzliche Chemotherapie zu haben.

Bei unserem Patientenkollektiv in der Primärbehandlungsgruppe lag die 2-Jahreslokoregionäre Tumorkontrolle bei 86,9 % +/- 14,9 % (95 % VB) und zeigte damit ein fast identisches Ergebnis im Vergleich zu den Daten der drei oben genannten Studien (ARO-, EORTC- und RTOG-Studien). Das tumorfreie 2-Jahresüberleben in der Primärbehandlungsgruppe betrug 68,2 % +/- 18,8 (95 % VB) im Vergleich zu 78 % (ARO-Studie), 63 % (RTOG) und 74 % (EORTC). Insgesamt ist unsere Rate des tumorfreien Überlebens vergleichbar mit den erwähnten Studien in der Literatur mit ähnlicher Behandlungsregie. Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor kann nach einer definitiven Therapie ein Rezidiv entweder an der primären Tumorstelle (lokales Rezidiv) oder regionale LK (sog. lokoregionäres Rezidiv) oder Fernmetastasierung wie zum Beispiel in

Lunge oder Leber auftreten. Generell neigen die Patienten mit fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor innerhalb der ersten zwei Jahre zu rezidivieren. Lokoregionäre Rezidive, selbst beim ausgedehnten LK-Befall nach primärer RT oder RT-CHX, sind häufiger als Fernmetastasen. Häufig treten die Fernmetastasierung zusammen mit einem lokoregionären Rezidiv auf. Lokale und lokoregionäre Rückfälle kommen insbesondere nach alleiniger Operation (40 %) oder auch nach alleiniger Radiotherapie (30 %) bzw. Radiochemotherapie (20 %). Bei sehr intensiver Lokalthherapie mit Operation und RT-CHX wie in der EORTC, der RTOG und der ARO Studie waren lokoregionäre Rückfälle (10 % - 20 %) und Fernmetastasen etwa gleichhäufig zu beobachten (jeweils bei ca. 20 % - 25 % der Patienten). Lokales Rezidiv ohne Anhalt für eine Fernmetastasierung bedarf abhängig von der Primärbehandlung eine operative und / oder radiochemotherapeutische Behandlung. Allerdings ist keine Standardtherapie für diese Situation definiert.

Die Prognose im lokoregionären Rezidiv unterscheidet sich erheblich in den folgenden Gruppen und ist von der Ausdehnung des Tumors bzw. der Behandlung des Primärtumors abhängig. Die nicht strahlentherapeutisch vorbelasteten Patienten mit R_0 -resezierten lokoregionären Rezidiven haben die beste Prognose. Zu der Gruppe mit intermediärer Prognose gehören Patienten mit R_1 -Resektion und ohne Vorbestrahlung oder mit R_0 -Resektion nach Vorbestrahlung sowie nicht operable Tumoren ohne Vorbestrahlung. Schlechte Prognose haben die Patienten mit nicht operablen Tumoren und Vorbestrahlung. De Crevoisier und Mitarbeiter berichteten über relativ gute 4-Jahresüberlebensrate (43 %) nach adjuvanter Re-Bestrahlung in voller Dosis kombiniert mit Chemotherapie bei Patienten mit einem lokalen Rezidiv. Alle Patienten in dieser Studie hatten nach der Tumorresektion eine R_1 -Situation oder LK-Befall mit Kapseldurchbruch, also hatten eine relativ schlechte Prognose (De Crevoisier et al. 2001). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine multizentrische randomisierte Studie (GETTEC-GORTEC # 99-01) zur Beurteilung der Vorteile der adjuvanten Radiochemotherapie für solche Patienten angeregt. In dieser Studie wurden konventionelle Radiotherapie mit simultaner Applikation von

5-FU/Carboplatin (FUP) bzw. Radiotherapie mit anschließendem Boost und FUP mit akzelerierter Radiotherapie verglichen. Die vorläufigen Daten dieser Phase-III-Studie wurden von Metges und Mitarbeiter vorgestellt (Metges et al., 2007). Sie berichteten über die Überexpression von EGFR, p53 und VEGF (94 %, 56 % und 61 %) bei einer Subgruppe von 219 Patienten. Diffuse Expression von EGFR war mit höherem T-Stadium assoziiert. Nach vorläufigen Resultaten dieser Studie wurde keine Verbindung zwischen intratumoralen Markern und Überleben bei Kopf- und Hals-Tumoren festgestellt.

Biagioli und Mitarbeiter zeigten ebenfalls bei 41 Patienten mit einem Lokalrezidiv der Kopf- und Halstumoren, teilweise mit intermediärer Prognose oder schlechter Prognose, nach einer Re-Bestrahlung (IMRT) kombiniert mit Chemotherapie eine 2-Jahresgesamtüberlebensrate von 48,7 % und rezidivfreies Überleben von 48,1 % (Biagioli et al., 2007). In dieser Studie wurde das durchschnittliche Überleben der Patienten, die nach Tumorresektion kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten, auf 30,9 Monate abgeschätzt. Im Vergleich zu diesen Patienten wurde das durchschnittliche Überleben der Patienten, die kombinierte Radiochemotherapie ohne Resektion erhalten hatten, auf 22,8 Monate geschätzt.

In unserem Patientenkollektiv handelte es sich in der Gruppe der Rezidivbehandlung um Patienten, die an ein lokales Rezidiv bzw. lokoregionäres Rezidiv nach einer Primärbehandlung wie z. B. Resektion (12 Pat.) und adjuvante Radiotherapie (2 Pat. strahlentherapeutisch vorbelastet) erlitten. Aufgrund der R₁-Situation und / oder LK-Befall mit Kapselinfiltration hatten diese Patienten eher intermediäre bzw. eher schlechte Prognose (siehe oben) wie auch die Patienten von Biagioli. In der vorliegenden Arbeit wurde die kumulative Inzidenz der lokalen Rezidive in der Gruppe der Rezidivbehandlung nach zwei Jahren 36 % und das 2-Jahresgesamtüberleben 64 % +/- 23,8 % (95 VB) bzw. rezidivfreies Überleben 50 % +/- 24,5 % (95 VB) geschätzt. Damit liegen unserer Resultate im fast identischen Bereich wie die Ergebnissen von Biagioli (2-Jahresgesamtüberlebensrate von 48,7 %, rezidivfreies Überleben von

48,1 %), wobei aufgrund der geringen Patientenzahl keine valide Aussage möglich ist.

Wie bereits erwähnt neigen die Patienten mit ausgedehntem Kopf- und Hals-Tumor innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose zu rezidivieren. Das Auftreten von Fernmetastasierung korreliert mit Existenz befallener LK bei der Diagnose der Erkrankung speziell bilateraler LK-Metastasen. Es gibt fast keine Fernmetastasen ohne LK-Befall. Bekanntlich metastasieren die Kopf- und Hals-Tumore in Lunge, mediastinale LK, Knochen und Leber (Ferlito et al., 2001). Die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung in Lunge, Knochen und Leber variiert von 2 % bis 17 % (de Bree et al., 2000). Bei unserem Patientenkollektiv handelt es sich vor allem um Lungenfiliae (n = 3) in der Primärbehandlung mit einer kumulativen Inzidenz von 11 % nach zwei Jahren und eine ossäre Metastasierung in der Rezidivbehandlung (kumulative Inzidenz nach zwei Jahren 11 %). Die kumulative Inzidenz der lokoregionären Rezidive nach zwei Jahren wurde mit 13 % in der Gruppe der Primärbehandlung im Vergleich zu 36 % bei der Gruppe der Rezidivbehandlung abgeschätzt. In allen drei Studien (ARO, EORTC und RTOG) war die Rate an Fernmetastasen gleich hoch wie die lokoregionäre Rezidivrate, was auch in unserer Daten in der Gruppe der Primärbehandlung dargestellt wurde. Bernier berichtete über eine kumulative Inzidenz der Lokalrezidive von 18 % und der Metastasierung von 12 % nach fünf Jahren in der Gruppe der RT-CHX (Bernier et al., 2004). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit (maximal drei Jahre und sieben Monate) in vorliegender Arbeit kann keine verlässliche Aussage bzgl. der kumulativen Krankheitsrückfälle getroffen werden und bedarf weiterer klinischer Untersuchungen.

Die simultane Radiochemotherapie hat adjuvant in den drei großen Studien ARO, EORTC und RTOG die Ergebnisse vor allem die lokale Tumorrare verbessert. Trotz Operation und kombinierter Radiochemotherapie haben die Patienten mit knappen Resektionsrand oder ECE noch immer eine schlechte Prognose (Bernier et al., 2005). Im Auftreten von Fernmetastasen (25 % - 30 %) wurde auch keine wesentliche Verbesserung erbracht. Aus diesem Grunde wurde in den letzten Jahren Untersuchung durchgeführt, wie die Che-

motherapie entsprechend verändert werden kann. Ebenfalls wurden verschiedene neue Substanzen wie z. B. Cetuximab entwickelt, die eine wichtige Rolle bei der Therapie der Kopf- und Halstumore spielen.

Taxane spielen eine signifikante Rolle bei der Behandlung verschiedenen Tumore epithelialer Ursprung. In Studien mit Kopf- und Hals-Tumoren wurde Paclitaxel oder Docetaxel als Induktionschemotherapie oder in Kombination mit Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenem Kopf- und Hals-Tumore untersucht. Vor einiger Zeit berichtete Hitt über eine randomisierte Phase-III-Studie, in der Cisplatin / 5-FU (PF) als Induktionschemotherapie mit Paclitaxel / Cisplatin / 5-FU (PPF) bei Patienten mit fortgeschrittenem Kopf- Hals-Tumoren verglichen wurden (Hitt et al., 2005). Nach der Induktionschemotherapie haben die Patienten mit kompletter Remission oder partieller Remission eine kombinierte Radiochemotherapie auf Cisplatinbasis erhalten. Die komplette Remission wurde bei 33 % der Patienten in PPF-Arm und bei 14 % der Patienten in PF-Arm erreicht. In dieser Studie wurde ein statistischer Signifikant bzgl. des Gesamtüberlebens bei inoperablen Tumoren beobachtet (PF-Arm: 26 Mon., PPF-Arm: 36 Mon.).

Kürzlich wurde in einer randomisierten Studie PF (Cisplatin / 5-FU) mit TPF (Cisplatin / 5-FU plus Taxane, insbesondere Docetaxel) als Induktionschemotherapie gefolgt von Radiotherapie, bekannt als sequentielle Therapie, verglichen (Vermorken et al., 2007). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit TPF als Induktionschemotherapie lag bei 18,8 Monaten im Vergleich zu 14,5 Monate bei Patienten mit PF als Induktionschemotherapie. Im Vergleich zu Therapie mit PF, die auch keine Standardtherapie ist, verbesserte der Zusatz von Docetaxel zu PF als Induktionschemotherapie das tumorfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben der Patienten mit inoperablen Kopf- und Halstumoren.

Auf der Oberfläche von Plattenepithelzellen befindet sich der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Er ist ein Mitglied der ErbB-Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren und in epithelialen Tumorzellen einschließlich Kopf-

und Hals-Tumoren abnorm aktiviert (Hynes und Lane, 2005; Mendelsohn und Baselga, 2003). Radiotherapie steigert die Expression des EGFR in Tumorzellen. Die Blockierung des EGFR-Signalwegs sensibilisiert die Zellen für die Wirkung der Radiotherapie (Liang et al. 2003; Bonner et al. 1994). Cetuximab (Erbix, Firma Merck) ist ein monoklonaler Antikörper gegen die ligandbindende Domäne des EGFRs und fördert die zytotoxische Wirkung der Radiotherapie in den Zellen der Plattenepithelkarzinome (Huang et al. 1999; Huang und Harari, 2000; Milas et al. 2000).

In einer multinationalen randomisierten Studie wurde die Wirkung der Radiotherapie alleine und Radiotherapie kombiniert mit Cetuximab bei nicht resezierten Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Hals-Region verglichen (Bonner et al. 2006). Radiotherapie plus Cetuximab verlängert signifikant das Überleben.

Burtneß und Mitarbeiter verglichen in einer doppelblind randomisierten Phase-III-Studie die Wirkung von Cisplatin / Cetuximab (Arm A) und Cisplatin / Placebo (Arm B) (Burtneß et al., 2005). Die Kombination Cisplatin / Cetuximab ergab signifikant höhere Ansprechrate als Cisplatin / Placebo (36 % zu 10 %). Allerdings war die Toxizität bzgl. Neutropenie und besonderes Hauttoxizität (Arm A: 77 % und Arm B: 24 %) signifikant höher. Diese Studie stellt fest, dass Cetuximab die Antitumoraktivität der Zytostatika steigert und das Überleben der Patienten mit Hautreaktion verbessert. In einer randomisierten Phase-III-Studie (EXTREME-Studie, Vermorken ASCO 2007) erhielten die Patienten mit rezidivem und / oder metastasiertem Kopf- und Hals-Tumoren im experimentalem Arm Cetuximab / Cisplatin / 5-FU und im Kontroll-Arm Cisplatin / 5-FU. Vermorken und Mitarbeitern haben einen signifikanten Überlebensvorteil festgestellt. Das Gesamtüberleben wurde durch Cetuximab um 2,7 Monaten verbessert und das Sterberisiko um 20 % verringert. Für die adjuvante Situation gibt es noch keine Daten. Inwieweit der zusätzliche Nutzen von Cetuximab oder andere Antagonisten im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie zur Verbesserung der Prognose beitragen können, müssen weitere Studien klären.

Eine andere Frage wäre, inwieweit die neuen strahlentherapeutische Techniken wie z. B. IMRT die Nebenwirkungsrate positiv beeinflussen und zur Besserung der Lebensqualität der Patienten führen können. Es gilt in Zukunft zu untersuchen, welche neuen Durchbrüche auch minimal das Überleben der Patienten beeinflussen können.

Aufgrund der zusammengefassten Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Untersuchung entsprechen unsere Ergebnisse mit der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation den Ergebnissen der drei großen randomisierten Studien (Fietkau et al., 2006; Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004) bei etwa vergleichbarem Krankengut. Das spricht für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, auch außerhalb von klinischen Studien und für eine insgesamt gute Qualität der Behandlung von lokal fortgeschrittenen noch operablen Kopf- und Hals-Tumoren an der Universität Klinik Düsseldorf. Eine signifikante Rate an lokoregionäres Rezidiv fällt in der Rezidiv-Gruppe auf. Die akute Toxizität, die während der kombinierten Radiochemotherapie vermehrt auftreten kann, war im Vergleich zu Literatur vertretbar und wurde durch intensive Supportivtherapie inklusive Schmerzeinstellung und Ernährung behandelt.

5 Literatur

Ahmed SM, Cohen EE. Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the metastatic and refractory settings: advances in chemotherapy and the emergence of small molecule epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(7):666-673.

Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571-578.

Bachaud JM, David JM, Boussin G et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck: preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:243-246.

Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:999-1004.

Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C et al. 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* 1989; 14:265-277.

Bender R, Lange S, Ziegler A. Wichtige Signifikanztests. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;137:e24-e25.

Bensadoun RJ, Bénézery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):983-994.

Bernier J, Domette C, Ozsahin M et al. Postoperative Irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952.

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head and Neck* 2005; 27:843-850.

- Biagioli MC, Harvey M, Roman E et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1067-1073.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282-3287.
- Bonner JA, Maihle NJ, Folven BR et al. The interaction of epidermal growth factor and radiation in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines with vastly different radiosensitivities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:243-247.
- Bonner JA, Giralt J, Harrari PM et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2004;22:14s Abstract 5507.
- Bonner JA, Harari PM, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R et al. Phase I / II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2866-2872.
- Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, et al. Individual patients data meta-analyse in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(3):188-194.
- Braakhuis BJM, Smeets SJ, Leemans CR, Snijders PJF. Human papillomavirus infection in head and neck squamous cell carcinoma: another route to cancer. *European J of Cancer Supplements* 2007;5(4):17. (ECCO 14, 2007; Abstract I#50).
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338(25):1798-1804.
- Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1123-1135.

- Budach W, Belka C, Budach V. Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. *Onkologie* 2001; 7(5):550-555.
- Burtress B, Goldwasser MA, Flood V et al. Phase III randomized trials of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654.
- Calais G, Alfonsi M Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081-6.
- Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008;58:32-53.
- Clavel M, Cognetti F, Dodion P, et al. Combination chemotherapy with methotrexane, belomycin, and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1987;60:1173-1177.
- Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5:521-526.
- Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2644-2652.
- Cooper JS, Fu K, Marks J, Silvermann S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31:1141-1164.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-1944.
- Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical development of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections of new trails and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 1989, 16(Suppl.6):31-43.
- de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110:397-401.

- De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91(11):2071-2076.
- Dreyfuss AI, Clark JR. Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Heamtol. Oncol Clin North Am.* 1991; 5(4):701-712.
- Ferlito A, Shaha AR, Silver CE et al. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:202-207.
- Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1991; 121:269-282.
- Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3.ASCO (06-AB-32764). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:18s. Abstract 5507.
- Fouret P, Monceaux G, Temam S et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(5):513-516.
- Forastiere A, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1251.
- Forastiere A, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-2098.
- Frankmann CB. Medical nutrition therapy for neoplastic diseases. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food, nutrition and diet therapy*. Philadelphia: Saunders; 2000.p 877.
- Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. *Eur J Cancer* 1992; 28:457-462.
- Furniss CS, McClean MD, Smith JF et al. Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007;120:2386-2392

Goldberg D, Golz A, Netzer A et al. Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2001; 22:197-205.

Grégoire V, Scalliet P. *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy: a clinical guide to cancer treatment*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.

Griffin TW, Pajak TF, Gillespie BW et al. Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modelling system: an analysis of the RTOG head and neck cancer registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:481-487.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:777-789.

Heggie GD, Somadossi JP, Gross DS et al. Clinical pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and its metabolites in plasma, urine and bile. *Cancer Res* 1987; 47:2203-6.

Herrero R, Catellsague X, Pawlita M et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783.

Hitt R, Lopez Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-8644.

Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59:1935-1940.

Huang S, Harari PM. Modulation of radiation response following EGFR blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2166-2174.

Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:341-354.

IARC, *Cancer Mondial*, Globocan 2002. <http://www-dep.iarc.fr/>

IARC monograph. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carinog Risks Hum 2004; 83:1-1438.

Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992;10:257-263.

Johnson JT, Barnes EL, Myers EN et al. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol 1981; 107:725-729.

Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure times data. New York: John Wiley;1980.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481.

Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC. Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. Cancer Res 1980;40:2356-2360.

Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. Head and Neck 2005; 27:406-414.

Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al. Adjuvant chemotherapy for respectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:706-13.

Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. Eur J Cancer Care 1997; 6(1): 45-49.

Liang K, Ang KK, Milas L et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. Int Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:246-254.

Lindel K, Beer KT, Laissue J et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. Cancer 2001;92:805-813.

Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:529-534.

- Mandelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2787-2799.
- Metges J et al. No statistical impact of intra-tumoral overexpression of EGFR, VEGF, an p53 on the overall survival in head and neck squamous cell cancer (HNSCC): preliminary results of the GORTEC 99-01 randomized trial (abstract). *J clin Oncol*. 2007;25(18S). Abstract 6010.
- Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptors antibody. *Clin Cancer Res* 2000; 6:701-708.
- Munshi A, Pandya MB, Durga T, et al. Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: What factors impact it? *Nutrition and cancer* 2003;47:136-140.
- Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A. Attributable risk for oral cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:189-193.
- Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998;34:63-71.
- Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:3-11.
- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715.
- Preiß JC, Dornoff W, Hagmann FG, et al. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. W. Zuckschwerdt Verlag 2004/05.
- Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck* 2006; 28:287-296.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27:659-668.

Rewari AN, Haffty BG, Wilson LD, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Cancer J* 2006; 12:123-129.

Ruetze M, Schmitt U, Noack D, Kruse S. Untersuchungen zur möglichen Beteiligung chromathaltiger Holzbeizen an der Entstehung von Adenokarzinom in der Nase. *Holz als Roh- und Werkstoff*: Springer Berlin / Heidelberg 1994; 52(2): 87-93.

Sand L, Jalouli J, Larsson PA et al. Human papilloma viruses in oral lesions. *Anticancer Res* 2000; 20:1183-1188.

Sartorelli AC. The role of mitomycin antibiotics in the chemotherapy of solid tumors. *Biochem Pharmacol* 1986;35:67-69.

Schantz SP, Harrison LB, Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx, in DeVita VT, Hellman SA, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed6). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:797-860.

Senft M, Fietkau R, Iro H et al. The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients. 1993;1(5):272-275.

Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005;115:1402-1410.

Seung S, Bae J, Solhjem M et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer in the community setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 15 (Epub ahead of print).

Smith IE, Harland SJ, Robinson BA et al. Carboplatin: a very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69 (1):43-46.

Spector JG, Sessions DG, Chao KS et al. Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck* 1999;21:116-123.

Spector JG, Sessions DG, Chao KS et al. Stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck* 1999;21:707-717.

- Stevens SJC, Zwaan CM et al. Epstein-Barr virus (EBV) serology for predicting distant metastases in a white juvenile patient with nasopharyngeal carcinoma and no clinical response to EBV lytic induction therapy. *Head & Neck* 2006; 28: 1040-1045.
- Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. In Senn HJ, Glaus A, Schmid L. Supportive care in cancer patients. *Recent Results Cancer Patients* 1988; 108:205-222.
- Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47:1-12.
- Tsou YA, Lin MH, Hua CH et al. Survival outcome by early chemoradiation therapy salvage or early surgical salvage for the treatment of hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(5):711-716.
- Veness MJ. Tongue cancer in younger patients. *Australas. Radiol.* 1999;43:76-81.
- Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis – an approval of drug prophylaxis. *Drug Saf* 1993; 9:185-195.
- Vermorken JB, Mesia R, Vega E et al. Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and / or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Eur J Cancer* 2007;5:324, abstr#5501.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl. J Med* 2007;357(17):1695-1704.
- Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg.* 1984;6(3):724-729.
- Waddell WJ, Levy PS. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 2000; 152:193-194.
- Warren SS. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184:610-615.

Wasserman TH, Brizel DM, Henke M et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):985-990.

Weissberg JB, Son YH et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 26:13-21.

Wijers O, Levendag P, et al. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck*. 2002; 24:737-747.

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer therapy. 1998; 25:538-551.

Wilson GD, Benzten SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2006; 16(1):2-9.

Worden FP, Moon J, Samlowski W et al. A phase II evaluation of a 3-hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. 2006; 107(2):319-327.

Xia W, Lau YK Zhang HZ et al. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than individual family members. *Clin Cancer Res* 1999;5:4164-4174.

6 Anhang

Grobes Raster für alle Kopf-Hals-Karzinome

TNM (einzelne Tumoren haben ein abweichendes T-Stadium)	
T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, aber < 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Inf. benachbarte Strukturen (Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut, etc.)
N1	sol. ipsilat. ≤ 3 cm
N2a	sol. ipsilat. > 3 cm, aber < 6 cm
N2b	mult. ipsilat. < 6 cm
N2c	bilat./kontral. < 6 cm
N3	> 6 cm
Stadien	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0; T1-3 N1 M0
IV A	T4 N0/1 M0; T1-4 N2 M0
IV B	T1-4 N3 M0
IV C	T1-4 N0 M1

1. **Patientenname:**

2. **Adresse:**

3. **Geburtstag:**

4. **Diagnose:**

5. **Therapiezeitraum:**

6. **Letzte Nachsorge bzw. Follow-Up-Zeit:**

7. Gewicht

Vor der Therapie kg

Unmittelbar nach der Therapie kg

Erste Nachsorge bzw. aktuell kg

8. **Dysphagie (CTC 2.0):** 0=keine, 1=gering, normal essen, 2=passierte Kost, 3=beträchtlich, flüssige Kost, 4=schwer, trotz flüssiger Kost

Vor der Therapie

Unmittelbar nach der Therapie

Erste Nachsorge bzw. aktuell

9. **Hautfibrose:** 0=keine, 1=nur palpabel, 2=mäßige Fibrose, 3=schwere Fibrose, 4=Nekrose

10. Nahrungsaufnahme

Vor der Therapie Oral PEG-Sonde

Während der Therapie Oral PEG-Sonde

Nach der Therapie Oral PEG-Sonde

Erste Nachsorge bzw. aktuell

11. **Mundtrockenheit, CTC-grading:** 0=keine, 1=gering, 2=mäßig, 3=schwer

.....

.....

12. Geschmacksstörung: 1= überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig, 4=sehr

Während der Therapie
Unmittelbar nach der Therapie
Erste Nachsorge bzw. aktuell

13. Letzte Nachsorge

**HNO-Befund (Bildgebung CT etc., Lokalrezidiv, Fernmetastasen,
Zweitumor, Progression, weitere Therapie)**

.....
.....
.....
.....
.....
.....

14. Weichteilödem: 0=keine, 1= gering, 2=mäßig, 3=schwer

.....
.....

Tracheostoma: 0=nein, 1=ja

15. Alkohol Ja Nein Menge

16. Nikotin Ja Nein Menge

17. Beruf (ausgeübte Tätigkeit)

18. Überlebensstatus Ja Nein

**19. Andere Spätreaktionen (Mundöffnung möglich, eigene Zähne/welcher
verloren, vor RT gezogen, Osteoradionekrose, freiliegende Knochen)**

.....
.....

Klassifikation

(Aus: Onkologie 2004/05 Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, 12. Aufl.)

Grad Toxizität	0	1= gering/ leicht	2= mäßig/ leicht	3= stark/ ausgeprägt	4= lebensbedrohlich
Haut	kein	leichtes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, verminderte Schweißsekretion	deutliches Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen, < 50 %, mäßiges Ödem	konfluierende feuchte Epitheliolysen, > 50 %, ausgedehntes Ödem	Ausgedehnte Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrose
Alopezie	keine	Minimal, nicht auffallend	Mäßig, fleckig; deutlich erkennbar	Komplett, jedoch reversibel	Komplett, irreversibel
Mukositis	Keine	leichtes Enanthem, geringfügige Schmerzen	fleckenförmige Mukositis, evtl. blutige Beläge, mäßiges Ödem, mäßige Schmerzen	konfluierende, fibrinöse Mukositis, massives Ödem, massive Schmerzen	ausgedehnt konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen, massive Blutung
Dysphagie (PEG Anlage)	keine	feste Nahrungsbestandteile	weichgekauter Speisen können nicht geschluckt werden, Notwendigkeit pürierter Kost	Notwendigkeit flüssiger Kost	Flüssigkeitsaufnahme nicht ausreichend möglich
Speicheldrüsen	normal	leichte Mundtrockenheit, Eindickung des Speichels, Geschmacksveränderungen, geringe vermehrte Flüssigkeitsaufnahme nötig	deutliche Mundtrockenheit, Verminderung der Zähflüssigkeit des Speichels, deutliche Geschmacksveränderungen	komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust	akute Nekrose / Fibrose der Speicheldrüsen
Geschmack	normal	Gering verändert, z. B. metallisch	Deutlich verändert	-	-
Sehvermögen	normal	Gering vermindert,	mäßig vermindert	Stark verringert, subtotaler Sehverlust	Uni- o. bilaterale Erblindung
Hörvermögen	normal	Asymptomatisch, Hörverlust nur audiometrisch fassbar	Tinnitus; mäßige Hypakusis bei Audiometrie	Starke Symptomatik: Hörverlust mit Funktionseinbuße, Hörgerät nötig	Nicht korrigierbare Ertaubung
Allgemeinzustand (Karnofsky)	100 %	Voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig (70 - 80 %)	Tags > 50 % ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig (50 - 60 %)	Tags > 50 bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung, pflegebedürftig (30 - 400).	Ständig bettlägerig und voll auf fremde Hilfe angewiesen (30 %)
Appetit (Gewichtsverlauf)	normal	Gering vermindert	Kurzfristig vermindert (1 Woche)	Langfristig vermindert (> 1 Woche)	Völlige Appetitlosigkeit
Schmerzen	keine	Geringe Schmerzbeeinträchtigung	Mäßige Beeinträchtigung durch Schmerzen oder, Analgetika ohne Einschränkung der ATL's.	Schwere Beeinträchtigung durch Schmerzen oder Analgetika mit erheblichen Einschränkungen der ATL's.	Schwerste Schmerzzustände Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit Invalidität

Nicht mit extra mit aufgeführt: Gemütslage, Schlafstörungen, Schwindel, Verhaltensänderungen, Bewusstsein

7 Lebenslauf

Name	Shohreh Kazemi	
Adresse	Robert-Stolz-Str. 2 53332 Bornheim-Merten Tel. 02227 / 900 413	
geboren	23.01.1966 in Karaj, Iran	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Familienstand	verheiratet, ein Kind	
Schulbildung	23.09.72 - 21.06.77 23.09.77 - 21.06.83 01.07.85 - 31.10.85 01.02.86 - 09.01.87	Grundschule, Malard (Iran) Gymnasium, Karaj (Iran) Deutschkurs, Köln Staatliches Studienkolleg, Köln
Studium	01.10.87 - 02.04.92 02.07.92 - 22.10.94 01.10.97 - 03.12.03	1. Studium (Biologie), Köln Diplomarbeit (Biologie) 2. Studium (Medizin), Köln
Abschlüsse	06.83 01.87 22.10.94 03.12.03	Abitur, Karaj (Iran) Feststellungsprüfung, Köln Abgabe der Diplomarbeit (Biologie) 3. Staatsexamen (Medizin)
Beschäftigung	01.10.98 – 30.09.02 01.03.04 – 31.01.05 01.02.05 – 31.10.05 01.11.05 – 29.02.08	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Köln, im Bereich Forschung und Lehre AiP bzw. Assistenzarzt in der Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie am St. Marienkrankenhaus, Siegen Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Köln, im Bereich der Patientenversorgung und Lehre Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Düsseldorf, im Bereich der Patientenversorgung
Sonstiges	06.93 – 05.94 10.94 – 10.97	Aussetzen der Diplomarbeit (Biologie) wegen Schwangerschaft Erziehungspause

8 Abstrakt

Hintergrund: Die publizierten Daten der Phase-III-Studien belegen eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate und signifikante Erhöhung der tumorfreien Überlebensrate bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen PEC in Kopf- und Hals-Regionen nach adjuvanter RT-CHX. Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob sich bei den außerhalb von klinischen Studien behandelten Pat. ebenso gute Therapieergebnisse erreichen lassen wie bei Pat., die innerhalb von den internationalen randomisierten Studien behandelt wurden. Gleichzeitig dient die Arbeit als Kontrolle der Ergebnisqualität an der UKD.

Methode: Die retrospektiv durchgeführte Datenerhebung bezieht sich auf 54 Pat. (40 Primärbehandlung, 14 Rezidivbehandlung) mit lokal fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren und Risikofaktoren, die postoperativ eine adjuvante RT-CHX aus perkutaner tägliche RT bis 64 Gy und simultaner Applikation von 2 Zyklen Cis und 5-FU am Tag 1-5 in der 1. und 5. Bestrahlungswoche erhalten haben. Akute und späte Toxizitäten waren entsprechend der CTC-Kriterien die Pat. dokumentiert. Das Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen waren mit KM-Methode und KI-Abschätzer kalkuliert.

Ergebnisse: 57 % der Pat. waren Raucher und 41 % gaben einen übermäßigen Alkoholverbrauch an. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24 Mon. (6-39 Mon.). Nach 2 Jahren war die Gesamtüberlebensrate 74,3% (Primärbehandlung) und 64,3% (Rezidivbehandlung) und das rezidivfreie Überleben 68,2% (Primärbehandlung) bzw. 50 % (Rezidivbehandlung). Nach 2 Jahren betrug die KI der lokoregionären Rezidive 13 % (Primärbehandlung) und 36 % (Rezidivbehandlung) bzw. der Metastasierung 11 % in jeweils beiden Gruppen. Nachfolgend sind akute Toxizität entsprechend der CTC-Kriterien aufgelistet: Mukositis Grad 3-4 32 %, Dysphagie Grad 3-4 34 % und Xerostomie Grad 3 13 %. Als späte Toxizität wurden Dysphagie Grad 3-4 mit 22 % und Xerostomie Grad 3 11 % festgestellt.

Schlussfolgerung: Aufgrund der zusammengefassten Ergebnisse sind die Therapieergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Lokalrezidivrate vergleichbar mit den Ergebnissen, die innerhalb der publizierten randomisierten Studien mit der adjuvanten RT-CHX erreicht wurden.