

**Aus der Medizinischen Klinik II des St. Johannes - Hospitals
Duisburg-Hamborn**

Chefarzt: Professor Dr. med. Martin Westerhausen

*Entwicklung eines multimodalen Therapiekonzeptes bei fortgeschrittenen
Karzinomen des HNO-Bereiches in Duisburg. Patientendaten der
Medizinischen Klinik II des St. Johannes – Hospitals
Duisburg-Hamborn
1977 - 1991*

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Renate A. Dittrich

2001

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Westerhausen
Korreferent: Prof. Dr. med. Haas

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1. Einleitung		
1.1	<i>Zielsetzung der Arbeit</i>	7
1.2	<i>Allgemeiner Teil</i>	8
1.3	<i>Spezieller Teil</i>	10
1.3.1	Risikofaktoren	10
1.3.1.1	Rauchgewohnheit	10
1.3.1.2	Alkoholkonsum	13
1.3.1.3	Weitere Einflussfaktoren	14
1.3.1.4	Prognosefaktoren	15
1.3.2	Einteilung nach Tumorlokalisationen	15
1.3.2.1	NNH	15
1.3.2.2	Larynx	16
1.3.2.3	Mundhöhle	19
1.3.2.4	Epipharynx	22
1.3.2.5	Oropharynx	24
1.3.2.6	Hypopharynx	25
1.3.2.7	Seltene Tumoren	27
1.3.3	Entwicklung der Therapiemodalitäten bei Karzinomen des HNO-Bereiches	31
1.3.3.1	Standardtherapien	31
1.3.3.2	Palliative Chemotherapie	32
1.3.3.3	Neoadjuvante Chemotherapie	33
1.3.3.4	Adjuvante Chemotherapie	36
1.3.3.5	Simultane Radio-Chemotherapie	37

2. Patientenaufkommen und Therapieergebnisse am St. Johannes-Hospital (1977 – 1991)

2.1	<i>Methodik und Patientengut</i>	39
2.1.1	Methodik	39
2.1.2	Patientenkollektiv	40
2.1.2.1	Geschlechterverteilung	41
2.1.2.2	Altersverteilung	41
2.1.2.3	Tumorlokalisation	42
2.1.2.4	Tumorhistologie	46
2.1.2.5	Tumorstadium bei Erstdiagnose	48
2.1.2.6	Verteilung nach Risikofaktoren	50
2.1.2.7	Aufkommen von Sekundärtumoren und familiäre Häufung	52
2.1.3	Prätherapeutische Diagnostik	53
2.1.4	Angewandte Therapiemaßnahmen	56
2.1.4.1	Allgemeine Vorgehensweise	56
2.1.4.2	Duisburger interdisziplinäres multimodales Therapiekonzept (MMT)	59
2.1.4.3	Beurteilungskriterien	60
2.1.4.4	Angewandte Chemotherapien	61
2.2	<i>Ergebnisse</i>	63
2.2.1	Tumoren der Nasennebenhöhlen	63
2.2.1.1	Plattenepithelkarzinome	63
2.2.1.2	Zylindrome	66
2.2.1.3	Zusammenfassung (n = 10)	67
2.2.2	Tumoren des Larynx	67
2.2.2.1	Radikaloperation (OP)	67
2.2.2.2	Radikaloperation und adjuvante Bestrahlung (OP + RT)	70
2.2.2.3	Bestrahlung (RT)	73

2.2.2.4	Operation und Chemotherapie und Radiotherapie (OP + CT + RT)	75
2.2.2.5	Chemotherapie und Operation und Radiotherapie (CT + OP + RT)	76
2.2.2.6	Chemotherapie und Radiotherapie (CT ± RT)	77
2.2.2.7	Multimodale Therapie (MMT)	79
2.2.2.8	Zusammenfassung (n = 49)	79
2.2.3	Epitheliale Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (Epi-, Oro- und Hypopharynx)	80
2.2.3.1	Radikaloperation	81
2.2.3.2	Bestrahlung	84
2.2.3.3	Radikaloperation + adjuvante Bestrahlung	87
2.2.3.4	Radikaloperation + adjuvante Chemotherapie	91
2.2.3.5	OP + CT + RT	94
2.2.3.6	CT + OP + (RT bzw. CT)	97
2.2.3.7	CT + RT + OP	100
2.2.3.8	CT ± RT ohne OP	102
2.2.3.8.1	CT ± RT (CT = BCMF-Schema)	103
2.2.3.8.2	CT ± RT (CT = DDP + 5-FU)	110
2.2.3.8.3	Sonstige Chemotherapien (außer BCMF und DDP + 5-FU)	115
2.2.3.9	MMT seit 1986	117
2.2.3.9.1	Komplette MMT	120
2.2.3.9.2	Modifizierte MMT	122
2.2.3.9.3	Frühverstorbene (ÜLZ ≤ 3 Monate)	125
2.2.3.9.4	Zusammenfassung (n = 53)	126
2.2.4	Zusammenfassung (n = 222)	127
3. Diskussion		
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	130
3.1.1	Geschlechtsverteilung	130
3.1.2	Altersverteilung	130
3.1.3	Tumorlokalisation	131

3.1.4	Manifestationsalter	131
3.1.5	Histologieverteilung	131
3.1.6	Tumorstadium bei Erstmanifestation	132
3.1.7	Risikofaktoren	132
3.1.8	Zweitkarzinome	133
3.2	<i>Nasennebenhöhlen</i>	134
3.3	<i>Larynx</i>	136
3.4	<i>Mundhöhle und Pharynxbereich (Epi-, Oro- und Hypopharynx)</i>	139
3.4.1	Konventionelle Therapien	140
3.4.1.1	Operation oder Bestrahlung (2.2.3.1 und 2.2.3.2)	140
3.4.1.2	Operation und adjuvante Bestrahlung (2.2.3.3)	142
3.4.2	Adjuvante Chemotherapie- und Radiotherapiemodalitäten (2.2.3.4 und 2.2.3.5)	143
3.4.3	Neoadjuvante Therapieansätze (2.2.3.6 und 2.2.3.7)	145
3.4.4	Sequentielle Chemo-Radiotherapie ohne OP (2.2.3.8.1, 2.2.3.8.2 und 2.2.3.8.3)	146
3.4.5	Multimodale Therapie (2.2.3.9)	147
	4. Zusammenfassung	152
	5. Literaturverzeichnis	154

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich die Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Tumoren geändert.

Gründe dafür waren:

- die unbefriedigenden Ergebnisse der bisherigen Therapieanstrengungen
- die Entwicklung einer hochwirksamen Polychemotherapie
- die Möglichkeit, die verschiedenen Therapiearten – Operation, Bestrahlung, Chemotherapie – in ein multimodales Konzept zu integrieren und die dabei auftretende erhöhte Toxizität zu beherrschen

Zwischen 1977 und 1991 wurde in Duisburg, in einer Kooperation verschiedener Kliniken, allmählich ein erfolgreiches Therapiekonzept etabliert mit einer synchronen Radio-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin (DDP) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Ro-Resektion und erneuter Radio-Chemotherapie mit 5-FU und DDP als adjuvante Therapie.

Hierunter zeigten sich erstmals zahlreiche Langzeitremissionen bei fortgeschrittenen Fällen mit kompletten Remissionen von mehr als 24 Monaten Dauer.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Therapieergebnisse über 14 Jahre hinweg aufzulisten, um zu zeigen, wie in einem interdisziplinären Rahmen, unter pathologisch anatomischer Kontrolle und im Vergleich mit der internationalen Literatur, schrittweise eine Therapieoptimierung erreicht werden konnte.

1.2 Allgemeiner Teil

Die malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches machen nur ca. 5 % aller bekannten Tumoren aus. In den USA werden ca. 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr registriert (Verhältnis Männer zu Frauen = 4 : 1). Gipfel des Manifestationsalters liegt jenseits des 40. Lebensjahres (66, 100).

Entsprechend des anatomischen Sitzes unterscheidet man maligne Tumoren der Mundhöhle, der großen und kleinen Speicheldrüsen, des Ohres, der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Larynx, des Oro-, Hypo- und Epipharynx. Am häufigsten sind die Tumoren der Mundhöhle, wobei es sich vor allem um Plattenepithelkarzinome handelt (66).

Auffällig ist das fortgeschrittene Stadium der Malignome bei Erstdiagnose. Die Mehrzahl der Patienten (60 – 89 %) bietet bei Diagnosestellung ein Stadium III- IV (11, 66, 100).

Das ist sicher auch ein Grund für die schlechten Therapieergebnisse der konventionellen Standardtherapien wie Operation und Bestrahlung, die eindeutig von der initialen Tumorgroße abhängig sind (66).

Wie bereits oben erwähnt, unterscheidet man die Tumoren entsprechend ihrem anatomischen Sitz. Die jeweilige initiale Tumorausdehnung wird für jede Lokalisation getrennt, entsprechend der international festgelegten TNM-Klassifikation (1984), beschrieben.

Die Klassifikation für Lymphknoten- und Fernmetastasierung ist hierbei identisch (s. Seite 12).

Um unsere Befunde und Therapieergebnisse einfacher mit den Literaturdaten vergleichen zu können, wurde in der Arbeit eine modifizierte AJCC-Stadienklassifikation verwendet:

AJCC-Stadien	zugehörige TNM-Klassifikation
Stadium I	T1 NO MO
Stadium II	T2 NO MO
Stadium III	T1-2 N1 MO T3 NO-1 MO
Stadium IV	T4 Nx Mx Tx N2-3 Mx Tx Nx M1

Tab.1.1. : AJCC-Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren entsprechend der TNM-Klassifikation (6, 60)

In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich die Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Tumoren geändert. Da die konventionellen Standardtherapien Operation und Bestrahlung nur geringe Kurationsraten bei fortgeschrittenen Tumorleiden erbrachten, versuchte man unter Hinzunahme der Chemotherapie eine Verbesserung der Überlebenszeit zu erreichen. Viele kleine, nicht randomisierte Studien, erbrachten die Erkenntnis, dass ein multimodales Vorgehen einen deutlichen Benefit für die tumorfreie Zeit der fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bedeutete. Über die Jahre hinweg kamen unterschiedliche Chemotherapeutika zum Einsatz mit unterschiedlicher Effektivität. Bis sich, vor allem nach den Veröffentlichungen von Kish et al. Mitte bis Ende der 80er Jahre, die Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil als wirksamste Kombination etablierte (51, 52).

1.3 Spezieller Teil

1.3.1 Risikofaktoren

In einer Vielzahl von Studien wurde versucht, die Faktoren für ein gutes oder schlechtes Therapieansprechen und somit für die Prognose bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren herauszuarbeiten.

Man unterscheidet:

- Risikofaktoren für die Entstehung der Tumoren
- Prognosefaktoren für das Ansprechen der Tumoren

1.3.1.1 Rauchgewohnheit

Allgemein anerkannt ist, dass das Zigarettenrauchen die Entstehung von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches begünstigt. Ca. 90 % aller Kopf-Hals-Tumoren manifestieren sich im Raucherkollektiv (28, 63). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Tumorstadien bei Erstdiagnose im Raucherkollektiv fortgeschrittener sind und deren Prognose deutlich schlechter ist als die von Nichtrauchern (8, 10, 21, 40, 80). Des weiteren zeigte M. Spitz 1988 (89), dass das Entstehungsrisiko von Karzinomen proportional mit der Menge des Nikotinkonsums steigt.

Rauchgewohnheit = Zahl der Pakete pro Jahr		Patientenzahl n	Kontrollgruppe n	Risikofaktor
Männer	Nichtraucher	14	47	1,0
	1 – 24 Pakete	12	23	1,8
	25 – 49 Pakete	37	31	4,0
	50 + Pakete	58	26	7,5
Frauen	Nichtraucher	9	27	1,0
	1 – 24 Pakete	6	12	1,5
	25 – 49 Pakete	15	5	9,0
	50 + Pakete	20	5	12,0

Tab. 1.2.: Karzinomrisiko entsprechend der Rauchgewohnheit nach M. Spitz (89)

Bei M. Spitz (Tabelle 1.2.) zeigt sich, dass das Karzinomrisiko mit zunehmendem Nikotinkonsum ansteigt und zwar bei Frauen deutlicher von 1 auf 12 als bei Männern von 1 auf 7,5. Diese, sowie die Studie von Stellman und Wynder, bestätigen das statistisch deutlich höhere Karzinomrisiko von rauchenden Frauen gegenüber rauchenden Männern (89, 109).

Es bedarf einer Nikotinabstinenz von 15 bis 30 Jahren, damit Nichtraucher und Ex-Raucher erneut dasselbe Karzinomrisiko aufweisen (Tabelle 1.3., 13, 109). Bei Spitz zeigt sich ebenfalls ein absteigendes Karzinomrisiko mit Dauer der Abstinenz, wie aus der nächsten Tabelle ersichtlich wird, wobei jedoch bei gleicher Abstinenzdauer Frauen weiterhin ein höheres Risiko aufweisen als Männer (89).

	Abstinenzdauer In Jahren	Patientenzahl n	Kontrollgruppe n	Risikofaktor
Männer	0 - 4	31	17	6,1
	5 - 14	10	15	2,2
	15 +	8	26	1,0
Frauen	0 - 4	13	4	9,8
	5 - 14	3	2	4,5
	15 +	3	6	1,5

Tab. 1.3.: Verhalten des Karzinomrisikos entsprechend der Dauer der Nikotinabstinenz nach M. Spitz (89)

1980 postulierte E. Johnston für kleinzellige Bronchialkarzinome, dass eine bessere Prognose zu erwarten ist, wenn das Rauchen bei Therapiebeginn eingestellt wird (49). Dieses wurde jedoch durch keine weitere Studie bestätigt. Erst 1993 veröffentlichte G. Browman eine ähnliche Studie, die besagt, dass ein Fortsetzen des Rauchens unter einer eingeleiteten Bestrahlungstherapie eine verminderte Ansprechrate und Überlebenszeit bedingt (12). Dies bezog sich auf eine Gruppe von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und untermauerte somit die 1983 von Stevens gemachte Beobachtung einer verminderten Überlebensrate bei Fortsetzung der Rauchgewohnheit (92).

Beweisende Gründe für den doch erheblichen negativen Effekt des Rauchens gibt es nicht, nur theoretische Erklärungsversuche.

- So zeigen Raucher eine geringere Blutkonzentration von Nährstoffen wie Betakarotine oder Vitamin A, deren schützender Effekt gegen Karzinomentwicklungen bereits aufgezeigt wurde. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren entwickeln unter der Gabe eines Vitamin A-Analogon weniger häufig ein Zweitkarzinom (42). Somit könnte man vermuten, dass bei einem ausreichenden Vitamin A-Spiegel auch weniger Erstkarzinome auftreten. In Indien wurde bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein deutlich erniedrigter Vitamin A-Blutspiegel gefunden (66).
- Bei Rauchern wurde des weiteren eine geringere Anzahl von Killerzellen im peripheren Blut festgestellt als bei Nichtrauchern, was einer Abschwächung der zellulären Immunabwehr gleichkommt und somit auch der Tumorabwehr (66).
- Raucher haben einen höheren Anteil an carboxyliertem Hämoglobin, welches zu einer relativen Gewebshypoxie führen kann, was wiederum den sauerstoffabhängigen Effekt einer Bestrahlung stört (66).
- Nikotin induziert Wachstumsfaktoren durch einen chronischen Entzündungseffekt (66).

1.3.1.2 Alkoholkonsum

Mashberg und Mitarbeiter beschrieben 1981 einen lokalen, Schleimhaut irritierenden Effekt des Alkohols, der die proteinhaltigen Zellmembranen angreift und auf die Enzyme der Epithelzellen Einfluss nimmt (57). Zum anderen kommt es zu einem systemischen Effekt auf den Organismus durch Enzyminduktion in der Leber, die potentielle Karzinogene zu wirksamen Metaboliten umwandeln kann, oder durch eine Reduktion des Ernährungszustandes mit Schwächung der Immunabwehr (57).

Dennoch scheint Alkohol als alleiniger Risikofaktor für die Entstehung von Karzinomen im oberen Atemwegssystem, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, eine kleinere Rolle als das Rauchen zu spielen. Der synergistische Effekt beider Risikofaktoren ist unbestritten und wird wie folgt beschrieben (98):

- 5-faches Risiko eines nicht trinkenden Rauchers gegenüber einem Nichtraucher
- 15-faches Risiko eines trinkenden Rauchers gegenüber einem Nichtraucher

Auch die epidemiologische Studie von M. Spitz mit einer Kontrollgruppe zeigte den risikopotenzierenden Faktor des Alkohols auf das Rauchen, der sich jedoch vor allem in der männlichen Gruppierung manifestierte (89). Tabelle 1.4. zeigt das Ansteigen des Risikofaktors entsprechend der jeweiligen Konstellation Alkohol (hochprozentige Spirituosen) und Rauchen.

	Rauchen/ Alkohol	Patientenzahl n	Kontrollgruppe n	Risikofaktor
Männer	Nein/Ja	7	19	1,3
	Ja/Nein	21	29	2,5
	Ja/Ja	60	40	5,3
Frauen	Nein/Ja	0	8	0,2
	Ja/Nein	12	5	6,8
	Ja/Ja	22	15	4,2

Tab. 1.4.: Potenzierende Wirkung von Alkohol- und Nikotinkonsum nach M. Spitz (89)

1.3.1.3 Weitere Einflussfaktoren

In den verschiedensten Studien wurde nach weiteren ätiologischen Faktoren der Kopf-Hals-Tumoren gesucht.

So finden sich in den Patientenkollektiven eine hohe Zahl von Probanden mit einem desolaten Zahnstatus, wobei der Zusammenhang bisher unklar blieb. Theoretisch wäre die lokale, zum Teil mechanische oder bakteriell-chemische Schleimhautschädigung als auslösender Faktor zu diskutieren (88, 110).

Chronische Infektionserkrankungen wie Syphilis, Soor, erosiver Lichen planus und AIDS, die nachweislich mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren einhergehen, können durch ständige schädigende Schleimhautirritationen letztendlich eine karzinogene Wirkung haben (81).

Des Weiteren wird dem Epstein-Barr-Virus eine Sonderstellung in bezug auf die Entstehung von Epipharynxkarzinomen zugeschrieben (66).

Der genetische Aspekt muss ebenfalls berücksichtigt werden. Zwar wissen wir nicht, welches Gen für die Tumorenstehung verantwortlich ist, jedoch zeigen die zytogenetischen Studien bislang, dass es anfällige, natürliche Genkonstellationen gibt. Kofaktoren wie Rauchen führen leicht zu Mutationen. Patienten, in deren Familie bereits ein Mitglied an einem Kopf-Hals-Tumor erkrankt ist, haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Tumor im HNO-Bereich zu erkranken (66).

1.3.1.4 Prognosefaktoren

Wie bereits oben erwähnt, beeinflusst das Konsumverhalten von Alkohol und Zigaretten unter der Therapie die Tumorsprechrate.

Das Ansprechen der Tumoren auf Therapiemaßnahmen scheint abhängig vom primären Tumorsitz und der Tumorgroße zu sein (20, 29, 39).

Alter, Geschlecht und Tumordifferenzierung haben statistisch gesehen keinen Einfluss auf die Ansprechrate (66).

1.3.2 Einteilung nach Tumorlokalisationen

Unterschiedliche Therapiestrategien, je nach Lokalisation der Tumoren, machen es nötig, die verschiedenen Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereiches separat abzuhandeln.

1.3.2.1 NNH

Hierbei werden die Tumoren der Nasenhöhle, des Sinus ethmoidalis und des Sinus sphenoidalis sowie der Sinus maxillares zusammengefasst. Diese Tumoren machen 3 % aller HNO-Tumoren aus. Es sind etwa doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen. Als Risikofaktoren werden Holzstaub und das früher häufig verwendete Thorotrast angeführt. Histologisch unterscheidet man adenozytische, granulomatöse Plattenepithel- und Adenokarzinome. Aufgrund des langsamen, lokal begrenzten Wachstums, zeigen nur 15 % der Fälle beim initialen Staging einen Lymphknotenbefall (66).

Auch hier ist die Therapie der Wahl die Operation mit postoperativer Radiotherapie. Bei alleiniger Bestrahlung würde man zwar vergleichbare Ergebnisse erzielen, doch steigt aufgrund der erforderlichen höheren Strahlendosis das Risiko der Erblindung (66).

1.3.2.2 Larynx

Die Larynxkarzinome gehören mit ca. 30 % zu den häufigsten Kopf-Hals-Tumoren. Bezogen auf die Gesamthäufigkeit aller Tumoren sind sie mit 2 % vertreten (66). Sie verteilen sich zu 79 % auf Männer und zu 21 % auf Frauen (66).

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt um das 60. Lebensjahr (± 15 Jahre).

Wichtigster Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen. Nichtraucher erkranken selten. Alkohol alleine scheint weniger gefährdend zu sein, während die Kombination von Rauchen und Alkohol einen potenzierenden Effekt hat (89). Man beobachtet häufig ein Zusammentreffen beider Risikofaktoren.

Mehr als 90 % der Larynxneoplasien sind Plattenepithelkarzinome, seltener findet man Adenokarzinome, Karzinosarkome, Fibro- und Chondrosarkome (11).

Entsprechend ihrer lokalen Ausdehnung teilt man die Larynxkarzinome nach der WHO folgendermaßen ein:

	Larynx
	Glottis
T 1 =	Tumor auf ein oder beide Stimmbänder beschränkt bei erhaltener Beweglichkeit
T 2 =	Ausdehnung auf Supra- oder Subglottis und bewegliche Stimmbänder
T 3 =	Fixiertes Stimmband/-bänder
T 4 =	Tumor überschreitet den Larynx

Supra- und Subglottis	
T 1 =	Tumor auf o. g. Bereich beschränkt bei erhaltener Beweglichkeit
T 2 =	Befall von Glottis/Stimmband bei erhaltener Stimmbandbeweglichkeit
T 3 =	Tiefe Infiltration/Fixation des/der Stimmbandes/-bänder
T 4 =	Überschreiten des Larynx

Tab. 1.5.: T-Klassifikation der Larynxtumoren (66)

Ausbreitungs- und Metastasierungswege der Larynxkarzinome gehen über muköse und submuköse Infiltrationen sowie über das ausgeprägte intralaryngeale Lymphsystem. Selten kommt es zur hämatogenen Streuung. Bis zu 60 % der Kehlkopftumoren zeigen bei Erstdiagnose eine Lymphknotenbeteiligung, wobei eine embryogenetisch bedingte, glottische Lymphbarriere besteht, d. h. supraglottische Tumoren metastasieren präalaryngeal und tief kranial-jugulär, während subglottische Karzinome sich eher prä-, paratracheal und tief kaudal-jugulär ausbreiten (11).

Die regionäre und systemische Ausbreitung der Metastasierung der Kopf-Hals-Tumoren werden nach der WHO wie folgt eingeteilt (66):

N-Klassifikation	
N 0 =	keine palpabeln Lymphknoten
N 1 =	homolaterale und bewegliche Lymphknoten
N 2 =	bewegliche kontra- oder bilaterale Lymphknoten
N 3 =	fixierte Lymphknoten
M-Klassifikation	
M 0 =	keine Fernmetastasen
M 1 =	Fernmetastasen

Tab. 1.6.: NM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren

Die bisherigen Therapiestrategien richteten sich nach primärer Tumorausbreitung und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Als kurative Ansätze kommen in Frage:

- Die lokoregionäre Bestrahlung mit Einschluß der ableitenden Lymphbahnen
- Die Chordektomie oder die vertikale Larynxteilresektion oder die horizontale Larynxteilresektion oder die totale Laryngektomie

Chemotherapeutische Vorgehensweisen haben keinen kurativen Ansatz.

Die Therapieziele bestehen in einer Heilung mit besten funktionellen Ergebnissen und geringstem Risiko für schwerwiegende Komplikationen.

Das unterschiedliche therapeutische Vorgehen und die Prognose werden von den TNM-Stadien bestimmt (66).

Stadien	Therapie	Prognose
Stadium I	Bestrahlung oder Operation	5-Jahre-Überlebensrate 96 - 98 %
Stadium II	Bestrahlung oder Operation	5-Jahre-Überlebensrate 80 - 94 %
Stadium III	Bestrahlung	Lokale CR 36 - 57 %
	RT + OP	Lokale CR 57 - 83 %
Stadium IV	Operation oder OP + RT	Lokale CR weniger als 50 %

Da die Heiserkeit als klinisches Symptom der Larynxkarzinome oft zu einer frühzeitigen Diagnose führt, sind Diagnosen in den Stadien I und II häufiger als bei HNO-Tumoren anderer Lokalisationen.

1.3.2.3 Mundhöhle

Die Mundhöhlenkarzinome gehören mit den Larynxtumoren zu den häufigsten Kopf-Hals-Tumoren. Sie machen zusammen 45 % aller HNO-Tumoren aus. (59)

95 % der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung jenseits des 40. Lebensjahres, Erkrankungsgipfel ist das 60. Lebensjahr.

Als wichtigste Risikofaktoren gelten neben genetischen Faktoren Vitamin A-Mangel, Alkohol- und/oder Nikotinkonsum (35, 66, 78, 89, 109).

Histologisch handelt es sich vorwiegend um Plattenepithelkarzinome, des weiteren findet man anaplastische, adenoidzystische und Adenokarzinome sowie Raritäten wie Schmincke-Tumoren, Spindelzell- und Myxosarkome (66). Innerhalb der Mundhöhle verteilen sich die Tumoren entsprechend ihrer Häufigkeit wie folgt (66):

- 44,9 % Lippen
- 12,1 % Mundboden
- 16,5 % Zungenkörper
- 9,7 % Mundschleimhaut
- 4,7 % harter Gaumen
- 12,1 % Alveolarfortsatz

Aufgrund der unterschiedlichen Tumorklassifikation unterteilt man die Tumoren der Mundhöhle in Tumoren der :

- Lippen (Ober-, Unterlippe und Kommissuren) (11):

T 1 = Tumor von maximal 2 cm Ausdehnung, oberflächlich oder exophytisch

T 2 = Tumor von maximal 2 cm Ausdehnung mit geringer Infiltration in die Tiefe

T 3 = Tumor größer als 2 cm oder tiefe Infiltration unabhängig von der Größe

T 4 = Knochenarrosion

- Mundhöhle (Mundschleimhaut, harter Gaumen, Mundboden, oberer und unterer Alveolarfortsatz, Zungenunterseite, vorderes 2/3 des Zungenrückens) (11):

T 1 = Tumor von maximal 2 cm Ausdehnung

T 2 = Tumor von mehr als 2 cm und maximal 4 cm Ausdehnung

T 3 = Tumor von mehr als 4 cm Ausdehnung und oberflächlicher Ausbreitung

T 4 = Tiefeninfiltration unabhängig von der Größe

Die NM-Klassifikation ist nach der WHO-Nomenklatur bei allen Kopf-Hals-Tumoren identisch (s. Seite 12).

Konventionelle Therapiestrategien:

Lippenkarzinome

Operation (= Keilexzisionen mit plastischen Rekonstruktionstechniken) und Bestrahlung (11):

80 % 5-Jahre-Überlebensrate bei Bestrahlung

85 % 5-Jahre-Überlebensrate bei Operation

Bei Kombination von Operation und Bestrahlung (11):

Stadium I ca. 90 % 5-Jahre-Überlebensrate

Stadium II ca. 60 % 5-Jahre-Überlebensrate

ab Stadium III ca. 40 % 5-Jahre-Überlebensrate

Mundhöhle und/oder Zungenkörper

In frühen Tumorstadien, d. h. Stadium I und II, erbringen alleinige Operation oder Bestrahlung nahezu gleiche lokale Therapieergebnisse (s. Tabelle 1.7.).

Stadium	Bestrahlung = RT	Operation = OP	OP + RT
I	35/37 (94 %)	9/10 (90 %)	1/1 (100 %)
II	31/36 (86 %)	10/12 (83 %)	7/7 (100 %)
III	13/20 (65 %)	keine Patienten	9/9 (100 %)
IV	2/5 (40 %)	1/2 (50 %)	5/8 (63 %)

Tab. 1.7.: Komplette Remissionsrate nach alleiniger RT oder OP sowie Kombination entsprechend der TumorgroÙe (66)

Da ab Stadium III unbefriedigende Langzeittherapieergebnisse mit den konventionellen Maßnahmen erzielt wurden, verfolgte man ab den 70er Jahren zum Teil multimodale Therapie-strategien.

1.3.2.4 Epipharynx

Die epipharyngealen Tumoren sind mit 4 % der HNO-Tumoren selten und zeigen im Gegensatz zu den anderen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches histologische Besonderheiten. Man unterscheidet verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome sowie lymphoepitheliale bzw. anaplastische Karzinome, wobei letztere die Mehrheit darstellen (11, 66).

Die meisten Erkrankungen werden zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt diagnostiziert. Es sind etwa doppelt so viel Männer wie Frauen betroffen (11, 66).

Anders als bei den übrigen Kopf-Hals-Tumoren scheint diese Tumorart diätetischen, viralen, genetischen und endemischen Einflüssen zu unterliegen (9, 66, 70).

Aufgrund des anatomisch schwer zugänglichen Epipharynxraumes und der blanden Symptomatik der hier lokalisierten Tumoren, erfolgt die Diagnosestellung zu 90 % erst im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadium. Manchmal bleibt der Primärtumorsitz sogar lange Zeit unerkannt (66).

Die internationale Einteilung der epipharyngealen Tumoren ist wie folgt (11):

Epipharynx	
T 1 =	Tumor auf eine Region beschränkt
T 2 =	Tumor auf zwei Regionen beschränkt
T 3 =	Tumor, den Nasopharynx überschreitend, ohne Knochenarrosion
T 4 =	Knochenarrosion

Tab. 1.10.: T-Klassifikation der Epipharynx Tumoren (11)

NM-Klassifikation entspricht der aller Kopf-Hals-Tumoren (s. Seite 12).

Konventionelle Strategien und Therapieergebnisse:

Stadium I – II	Operation, selten möglich	5-Jahre-Überlebensrate 30 – 50 % (66)
Stadium I – IV	Bestrahlungstherapie	5-Jahre-Überlebensrate 37 – 59 % (66)

1.3.2.5 Oropharynx

Der Oropharynx schließt anatomisch folgende Bereiche mit ein:

- hinteres Drittel der Zunge mit Zungengrund
- Valleculae
- linguale Epiglottis
- Tonsillen, Gaumenbögen, Glossotonsillarfurche
- Rachenhinterwand
- Vorderfläche des weichen Gaumens mit Uvula

Der Anteil an Kopf-Hals-Tumoren beträgt ca. 9 % und verteilt sich 4 : 1 zwischen Männern und Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen der 5. und 7. Lebensdekade (11, 66).

Histologisch handelt es sich in mehr als 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome (11, 66).

Die primäre Tumorausdehnung wird entsprechend der folgenden T-Klassifikation beschrieben. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung finden sich bereits bei 60 % der Fälle regionäre Lymphknotenmetastasen. Vor allem die Zungengrundtumoren zeigen eine starke Metastasierungstendenz, so daß 70 % der Patienten mit T1-Läsionen im Zungengrund bereits palpable Lymphknotenmetastasen aufweisen (66).

Oropharynx	
T 1 =	Tumor auf einen Bezirk beschränkt kleiner als 2 cm
T 2 =	Tumor betrifft zwei Bezirke größer als 2 cm und kleiner als 4 cm
T 3 =	Tumor größer als 4 cm, aber nicht infiltrierend
T 4 =	Tumor mit Tiefeninfiltration, unabhängig von der Größe

Tab. 1.8.: T-Klassifikation der Oropharynxtumoren (11)

Die NM-Klassifikation erfolgt bei allen Kopf-Hals-Tumoren, entsprechend der WHO (s. Tabelle 1.6., Seite 12), gleich.

Ergebnisse bei konventionellen Therapiestrategien, unabhängig vom Stadium (11):

Radiotherapie	5-Jahre-Überlebensrate ca. 30 %
Operationen	5-Jahre-Überlebensrate ca. 35 %
Operation + Radiotherapie	5-Jahre-Überlebensrate ca. 40-45 %

In Studien zeigte sich, die Überlebenszeit der Patienten betreffend, kein Vorteil durch Kombination der konventionellen Therapien gegenüber der alleinigen Operation oder Bestrahlung (71, 87).

1.3.2.6 Hypopharynx

Der Hypopharynx lässt sich anatomisch in 3 Regionen gliedern mit jeweils unterschiedlichen Tumorfrequenzen. In 70 % der Fälle finden sich die Malignome im Sinus piriformis, während sich die restlichen 20 – 30 % auf die hintere Rachenwand und sehr selten auf die Postkrikoidregion verteilen (15, 66, 91).

Sie machen 5 % aller Kopf-Hals-Tumoren aus, wobei sich das Verhältnis zwischen Männern und Frauen auf 4 : 1 beläuft (11, 66).

Als Risikofaktoren werden Alkohol- und Nikotinkonsum und das Plummer-Vinson-Syndrom, vor allem bei Frauen der skandinavischen Länder, diskutiert (11, 66).

Die Hypopharynxtumoren gelten als sehr aggressive Malignome mit schlechter Prognose. Sie weisen eine starke Infiltrations- und Metastasierungstendenz auf. So findet man nur in Ausnahmefällen lokal begrenzte Hypopharynxkarzinome ohne Lymphknotenbeteiligung. 50 % der Fälle weisen bei Therapiebeginn ein Stadium T3 N1-2 auf (11). So wurde mehrfach eine 52 – 78 %-ige Lymphknotenmetastasierung bei Erstdiagnose von Hypopharynxkarzinom beschrieben (25, 65, 67, 86). Harrison zeigte, dass sogar 40 % der initial als lymphknotenfrei bezeichneten Hypopharynxkarzinome sich histopathologisch als befallen herausstellten (66).

Abhängig von der Lokalisation, ist das Metastasierungsrisiko unterschiedlich (66):

- 75 %-iges Risiko für Karzinome des Sinus piriformis
- 60 %-iges Risiko für Karzinome der Rachen-
hinterwand
- 40 %-iges Risiko für Karzinome der Postkrikoid-
region

Während die NM-Klassifikation der aller Kopf-Hals-Tumoren entspricht (s. Seite 12), wird die lokale Tumorausdehnung wie folgt eingeteilt:

Hypopharynx	
T 1 =	Tumor auf eine Region beschränkt, ohne Fixierung auf die Umgebung
T 2 =	Tumor auf zwei Regionen ausgedehnt, ohne Fixierung auf die Umgebung
T 3 =	Fixierung auf die Umgebung
T 4 =	massiver Einbruch in die Umgebung

Tab. 1.9.: T-Klassifikation der Hypopharynx Tumoren (11)

Konventionelle Therapiestrategien und ihre Ergebnisse (11, 83):

Stadium I – II	Operation und postoperative Bestrahlung erzielen 5-Jahre-Überlebensraten von 20 – 30 %
Stadium III – IV	Operation und postoperative Bestrahlung erzielen 5-Jahre-Überlebensraten von weniger als 20 %

1.3.2.7 Seltene Tumoren

Neben den bereits genannten, typischen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches findet man selten andere Tumorentitäten:

- a) Tumoren der kleinen und großen Speicheldrüsen
- b) Tumoren der äußeren Haut an Nase, Ohr, Kopf und Gesicht

- c) Tumoren der Schilddrüse
- d) Mesenchymale Tumoren
- e) Glomustumoren
- f) Tumoren als Manifestation von
Lymphomerkrankungen

Zu a): Tumoren der kleinen und großen Speicheldrüsen

Zu den großen Speicheldrüsen zählen Glandula parotis, Glandulae submandibulares und Glandulae sublinguales. Hier lokalisiert finden sich ca. 3 – 4 % der Kopf-Hals-Tumoren, wobei es sich in 80 % der Fälle um Parotistumoren handelt. Erkrankungsgipfel stellt das 55. Lebensjahr dar. Histologisch kann man mucoepitheliale, adenocystische, anaplastische Adeno- und Plattenepithelkarzinome unterscheiden (11, 66).

Zu den kleinen Speicheldrüsen zählen alle Drüsen der Schleimhaut im oberen Luftwegesystem ohne genauere Bezeichnung. 2 – 3 % der Tumoren der oberen Luftwege werden dort gefunden (11, 66).

Therapie der Wahl ist die operative Revision und adjuvante Bestrahlung, wobei der Operation aufgrund der anatomischen Gegebenheiten häufig Grenzen gesetzt sind.

Zu b): Tumoren der äußeren Haut an Nase, Ohr, Kopf und Gesicht

90 % aller Hauttumoren manifestieren sich im Kopf-Hals-Bereich. Als auslösende Risikofaktoren werden UV- und radioaktive Strahlung, Narbenbildungen, chronische Hautirritationen durch Entzündungen oder Chemikalien (Arsen, Nitrate, Paraffine, Öle u. a.), immunologische und genetische Erkrankungen wie Albinismus und Xeroderma pigmentosa diskutiert. Histologisch handelt es sich in 65 % der Fälle um Basaliome, in 30 % um Plattenepithelkarzinome (11, 66).

Zu den Therapiestrategien zählen Operation und Bestrahlung, alleinige Bestrahlung oder topische Anwendung von Chemotherapeutika, vor allem 5-Fluorouracil (66).

Zu c): Tumoren der Schilddrüse

Die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome betrug 1993 in den USA 12.700 und die Mortalität ca. 10.500. Bei der geschlechtlichen Verteilung überwiegen, im Gegensatz zu allen anderen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, die Frauen mit ca. 73 %. Histologisch unterscheidet man folgende Tumoren mit verschiedener Häufigkeit und Prognose. Man findet folgende Histologien (66):

Histologie	Patienten	%
Papilläre Karzinome	736	62,3
Follikuläre Karzinome	208	17,6
Medulläre Karzinome	77	6,5
Anaplastische Karzinome	160	13,6
Total	1181	100

Tab. 1.11.: Histologische Verteilung der Schilddrüsenkarzinome (66)

Während die papillären Karzinome vorwiegend lymphogen metastasieren, tendieren die follikulären und anaplastischen Karzinome zu schnellen generalisierten Metastasierung sowohl lymphogen als auch hämatogen (11).

Als Therapiestrategie gilt die operative Thyreoidektomie und je nach N-Stadium ein- oder doppelseitige Neck Dissection; bei Radiojodspeicherung der Tumoren oder Metastasen mit postoperativer Radiojodtherapie (11, 66).

Zu d): Mesenchymale Tumoren

Ähnlich wie am gesamten Körper, können auch im Kopf-Hals-Bereich Tumoren aus dem mesenchymalen Gewebe wie Knochen, Knorpel, Muskel oder Bindegewebe hervorgehen. Sie sind jedoch extrem selten (11, 66).

Zu e): Glomustumoren

Die Glomustumoren sind eine Rarität unter den Kopf-Hals-Tumoren. Es handelt sich um neuroendokrine Tumoren. Das Prädilektionsalter liegt vor dem 20. Lebensjahr (66).

Zu f): Tumoren als Manifestation von Lymphom-erkrankungen

Es ist zwischen Hodgkin und Non-Hodgkin-Erkrankungen zu unterscheiden.

Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich häufig im Kopf-Hals-Bereich auch mit extranodalem Befall.

Bei Hodgkin-Lymphomen sind bei Erstdiagnose in 70 % der Fälle die tiefen Lymphknoten des Halses mitbefallen (11, 66).

1.3.3 Entwicklung der Therapiemodalitäten bei Karzinomen des HNO-Bereiches

1.3.3.1 Standardtherapien

Historisch gesehen bestand die Therapie der Wahl der Kopf-Hals-Tumoren im 19. Jahrhundert in der Operation. Billroth hat 1874 seine erste Laryngektomie durchgeführt (83).

Mit Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 und deren therapeutischem Einsatz, existieren nunmehr zwei anerkannte, konventionelle Standardtherapien. Erst Ende der 30er Jahre wurden beide Therapiemodalitäten zusammen als Standardtherapie eingesetzt (83).

Lokale Remissionserfolge beider Therapien korrelieren eindeutig mit der initialen Tumorgröße. So sinkt die Rate der kompletten Remissionen nach alleiniger Bestrahlung entsprechend dem Tumorstadium von I nach IV von 86 % auf 0 %. Ein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate oder Überlebenszeit nach alleiniger Operation oder Bestrahlung konnte nicht festgestellt werden (58).

Da 60 - 90 % der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Tumorstadium III – IV diagnostiziert werden, zeigen Operation und/oder Bestrahlung unbefriedigende Langzeitergebnisse. Bei resektablen Tumorgrößen Stadium I – II, ggf. auch im Stadium III, ist auch heute noch häufig die Therapie der Wahl primär eine Operation.

Von der zusätzlichen Radiotherapie, prä- oder postoperativ, versprach man sich eine Verbesserung. Jedoch zeigt sich kein Vorteil in der Überlebenszeit gegenüber alleiniger Operation oder Bestrahlung (50, 53, 85, 93). Einziger Vorteil war eine Abnahme der lokoregionären Rezidive (66).

R1-Resektion + Radiotherapie	71 % Rezidive
R0-Resektion + Radiotherapie	29 % Rezidive

(55)

Je größer der Tumor, um so geringer ist die Chance zur Kuration. In 60 % der Fälle (Stadium III – IV) kommt es zum Lokalrezidiv und bei mehr als 10 % entwickeln sich Fernmetastasen. Die 5-Jahre-Überlebensrate bei Operation mit postoperativer Bestrahlung beträgt ca. 40 % (4).

1.3.3.2 Palliative Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde lange Zeit als wenig wirksam bei HNO-Tumoren angesehen. Als effektivste Chemotherapeutika bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Tumoren gelten seit Anfang der 70er Jahre Cisplatin, Methotrexat, 5-Fluorouracil und Bleomycin. Die Ansprechrate (CR + PR) auf die Einzelsubstanzen bei Primärtherapie liegt zwischen 15 und 30 % bei einer Remissionsdauer von 3 – 5 Monaten. Die absolute Überlebenszeit wird nicht verbessert (Tab. 1.12., 3). Bei sekundärem Einsatz, d. h. bei Rezidivtherapie, liegt die Ansprechrate bei weniger als 10 %.

Chemotherapeutikum	Patientenzahl n	Ansprechrate in %
Methotrexat	988	31
Bleomycin	347	21
Cisplatin	288	28
5-Fluorouracil	118	15

Tab. 1.12.: Allgemeine Ansprechrate einzelner Chemotherapeutika (3)

1.3.3.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Mitte der 70er Jahre begann man erstmalig, Chemotherapien mit Operation und Bestrahlung zu kombinieren. Man erhoffte sich eine Verbesserung der Überlebenszeiten fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. Man versuchte durch vorgeschaltete Chemotherapien eine komplette lokale Remission zu erreichen und die konventionellen Therapien wie Operation und Bestrahlung anzuschließen.

Mehrere kleinere Studien ergaben, dass bessere Ansprechraten, insbesondere eine höhere CR-Rate bei Kombination der einzelnen o. g. Chemotherapeutika, zu erzielen sind. Die komplette Remissionsrate durch entsprechende Cytostatikakombinationen stieg bis zu 10 %, während die absolute Überlebenszeit weiter unverändert blieb (47).

Vertreter der konventionellen Therapiestrategien befürchteten durch die neoadjuvante Therapie eine Verzögerung der Standardtherapie mit schlechteren Überlebensraten. Slotman und Mitarbeiter berichteten 1984 über eine ansteigende Inzidenz von Fernmetastasen bei neoadjuvanter Chemotherapie (83). Dies konnte jedoch in weiteren Studien widerlegt werden (47).

Randomisierte Studien ergaben durchweg eine große Ansprechrate bei neoadjuvanten Chemotherapien, während sich bei den medianen Überlebenszeiten keine signifikanten Unterschiede ergaben (47). Als Standardtherapien blieben Operation und Radiotherapie. Man findet von Mitte der 70er bis Anfang der 80er Jahre eine Vielzahl von kleineren Studien mit neoadjuvanten Therapieansätzen (s. Tabelle 1.13.).

Therapieregime	Ansprechrate in %	Mittlere Ansprechrate in %
Bleomycin + DDP (37, 38, 41, 74)	37 – 72	59
Bleomycin + DDP + MTX (22, 26, 27, 68, 101)	11 – 78	48
Bleomycin + DDP + MTX + Vincristin (19, 79)	51 – 70	60
DDP + 5-FU (7, 18, 23, 36, 45, 51, 99, 100, 105)	73 – 100	88

Tab. 1.13.: Ansprechrate einzelner neoadjuvanter Polychemotherapien

1982 wurde erstmalig durch Kish und Mitarbeiter eine Studie der Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil veröffentlicht. Die Ansprechrate von 72 % übertraf alle bisherigen Studienergebnisse und weckte die Hoffnung, die mediane Überlebenszeit zu verbessern (51).

Diese Studie war Auslöser für neue Studien, in denen Cisplatin und 5-Fluorouracil in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen verwendet wurden.

In der folgenden Tabelle 1.14 werden einige der unterschiedlich großen Studien über neoadjuvante Therapien mit DDP und 5-FU verglichen.

Studienleiter	Patientenzahl n	Mittlere Ansprechrate (CR) in %
Kish (51)	26	88 (19)
Weaver (105)	88	94 (54)
Amrein (7)	n 31	84 (23)
Clark (18)	53	73 (30)
Thyss (99)	103	87 (35)
Toohill (100)	60	86 (19)
Jacobs (45)	30	83 (43)
Decker (23)	35	94 (63)
Greenberg (36)	30	100 (50)

Tab. 1.14.: Neoadjuvante Therapieansätze mit DDP und 5-FU als Grundlage

Kish vergleicht in einer Studie - bei der Kombination DDP und 5-FU - 5-Fluorouracil als Dauerinfusion (I) mit der Bolusgabe (B) (s. Diagramm 1.1.). Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied der Ansprechrate, nämlich 74 % bei Cisplatin und 5-FU-Infusionen gegenüber 20 % bei Cisplatin und 5-FU-Bolusgabe. Auch die Langzeitremissionen waren entsprechend unterschiedlich (52).

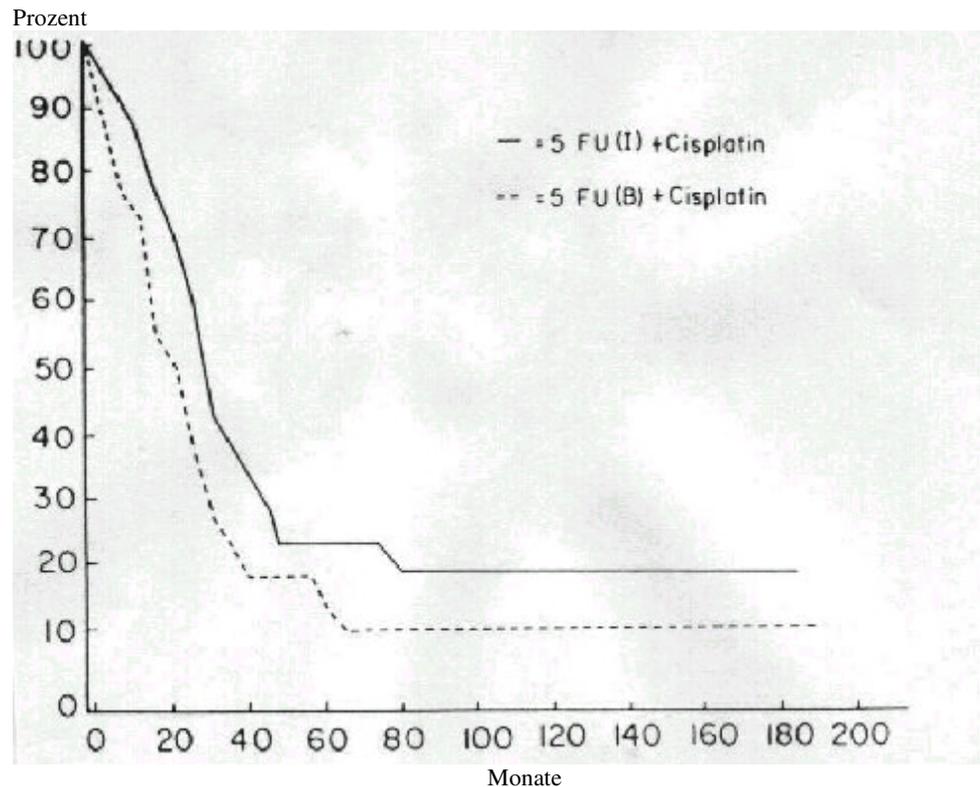


Diagramm 1.1. Vergleich 5-FU-Dauerinfusion gegen Bolusgabe (Überlebenszeit in Monaten)

1.3.3.4 Adjuvante Chemotherapie

Trotz Verbesserung der Tumoransprechraten unter kombinierten Chemotherapien konnte keine Verbesserung der Heilungsrate erzielt werden (33). Mehrere Studien zeigten, dass auch durch adjuvante Therapien bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches keine Verlängerung der Überlebenszeiten erzielt werden konnte (38, 75, 95).

Einige randomisierte Studien Ende der 80er Jahre erbrachten enttäuschende Ergebnisse (18, 77, 94).

Somit wurde klar, dass eine, der konventionellen Therapie nachgeschaltete Chemotherapie, keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit oder die rezidivfreie Zeit hat. Einzig positiv beeinflusst wurde die Fernmetastasierung (46, 47). Das ist sicher nicht ohne Bedeutung, da zwar nur 20 % der fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren klinisch Fernmetastasen entwickeln, aber bei den Obduktionen in 50 % der Fälle Mikrometastasen nachzuweisen sind, vor allem im Bereich der Lunge und der Leber (111).

1.3.3.5 Simultane Radio-Chemotherapie

Neoadjuvante Therapiekonzepte beeinflussten, trotz hoher Ansprechraten, ebenfalls nicht die Überlebenszeiten. Auch die sequentielle Radio-Chemotherapie war ohne Einfluss auf die Überlebenszeiten, wie einige randomisierte Studien zeigten (103).

Bereits in den späten 60er Jahren wurde über die guten Erfolge gleichzeitiger Applikation von Chemotherapeutika und Radiotherapie berichtet. Primär handelte es sich um Monosubstanzen, vor allem Methotrexat, 5-Fluorouracil oder Cisplatin (s. Tabelle 1.15.).

Studie	Regime	Überlebensrate (nach n Jahren)
Pointon (73)	RT + MTX 100 mg/m ² über 24 h	45 % (2 Jahre)
Lo (54)	RT 5-FU 10 mg/kg + RT	14 % 32 % (5 Jahre)
Fu (34)	RT Bleo + MTX + RT	24 % 43 % (3 Jahre)
RTOG (56)	DDP 100 mg/m ² + RT	34 % (4 Jahre)

Tab. 1.15.: Simultane Radio-Chemotherapie – einige Studien

Aus der Vielzahl dieser Studien ergaben sich zwei wichtige Erkenntnisse, die Ausgangspunkt für weitere Studien waren:

1. Byfield zeigte, dass eine kontinuierliche 5-FU-Infusion zur Radiotherapie eine höhere CR-Rate bewirkte als eine intravenöse Pushgabe (14)
2. Es konnten hohe Ansprechraten auf intermittierende Gaben hoher Dosen von DDP zur Radiotherapie erreicht werden (Tabelle 1.14., Tabelle 1.16.) (108).

Während der 80er Jahre wurden dann kombinierte Chemotherapien mit synchroner Bestrahlung eingesetzt (s. Tabelle 1.16.).

Taylor (96)	d 1: Cisplatin 60 mg/m ² d1-5: 5-FU 800 mg/m ² /d + RT mit GHD = 70 Gy	55 % CR
Adelstein (1)	Cisplatin + 5-FU + RT GHD = 30 Gy 2 Wochen Pause Cisplatin + 5-FU OP Cisplatin + 5-FU + RT GHD = 30 Gy	94 % CR

Tab. 1.16.: Simultane Radio-Chemotherapien mit DDP und 5-FU als Grundlage

Die randomisierten Studien von Adelstein, Taylor und Merlano haben unabhängig voneinander gezeigt, dass die synchrone Radio-Chemotherapie gegenüber der sequentiellen Radio-Chemotherapie zwar keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erbrachte, jedoch die lokale Tumorkontrolle signifikant verbesserte und damit auch die Lebensqualität (2, 61, 97, 102).

2. Patientenaufkommen und Therapieergebnisse am St. Johannes-Hospital (1977 - 1991)

2.1 Methodik und Patientengut

2.1.1 Methodik

Im Zeitraum von November 1977 bis zum 5.04.1991 wurden in der Medizinischen Klinik II für Onkologie, Hämatologie und Immunologie des St. Johannes-Hospitals in Duisburg-Hamborn insgesamt 328 Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches vorstellig.

Entsprechend der Tumorlokalisierung und der Entwicklung neuer Therapiestrategien in den knapp 14 Jahren wurden diese Patienten unterschiedlich behandelt. Um die Therapieeffekte zu vergleichen, wurden die Therapie- und Krankenunterlagen retrospektiv ausgewertet.

Die letzte Datenerhebung erfolgte im Dezember 1992 (Stichtag 31.12.1992).

Bei der Auswertung wurden folgende Punkte berücksichtigt:

- Alter des Patienten bei Erstdiagnose
- Geschlecht des Patienten
- Tumorlokalisierung
- Tumorhistologie
- Tumorstadium bei Erstdiagnose
- Eruierbare Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol, schlechte Mundhygiene, familiäre Disposition)
- Therapeutisches Vorgehen
- Ansprechen auf die Therapie
- Therapiebedingte Komplikationen
- Rezidivaufreten mit Lokalisation

- Überlebenszeit in Monaten vom Datum der Erstdiagnose bis zum Dezember 1992 bzw. bis zum Tode des Patienten
- Überlebenszeit in Monaten vom Rezidivauftreten bis zum Dezember 1992 bzw. bis zum Tode des Patienten
- Eruierbare Todesursache
- Unterscheidung zwischen außerhalb vorbehandelten Patienten, die erst zu einer Rezidivtherapie vorstellig wurden und Patienten, die im St. Johannes-Hospital einer Primärtherapie zugeführt wurden

Erwähnenswert scheint auch das hohe Maß an einer unvollständigen Datenerhebung („lost to follow-up“) aufgrund eines sehr schwer zu führenden Patientengutes mit einem hohen Anteil Alkoholkranker und der räumlichen Entfernung zwischen den einzelnen Instituten.

2.1.2 Patientenkollektiv

Von den aufgezeichneten 328 Patienten wurde 11 nur einmal vorstellig. Weitere 3 Patienten verstarben bei fortgeschrittenen Tumorleiden innerhalb weniger Tage, bevor sie einer Therapie zugeführt werden konnten. Somit wurden ihre Daten, soweit eruiierbar, nur in Hinblick auf Geschlecht, Lokalisation und Histologie ausgewertet.

Die Datenerhebung bezieht sich auf alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die in der Zeit von November 1977 bis zum 5.04.1991 im St. Johannes-Hospital vorstellig wurden.

2.1.2.1 Geschlechterverteilung

In unserem Patientenkollektiv überwiegt das männliche Geschlecht mit 79 % gegenüber 21 % Frauen. Dieses entspricht einem Verhältnis von 4 : 1 zugunsten der Männer.

Männer : Frauen = 79 % : 21 % (4 : 1)

2.1.2.2 Altersverteilung

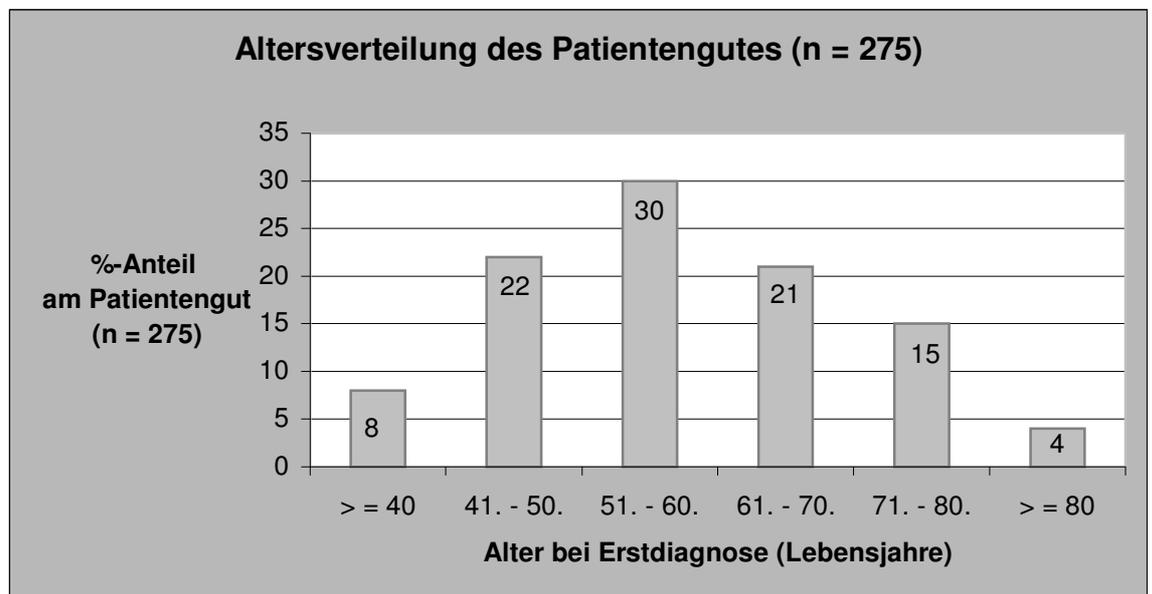


Abbildung 2.1.: Altersverteilung

Die unterschiedlichen Patientenzahlen (n = 275 statt n = 328) erklären sich dadurch, dass bei einigen Daten das Alter bei Erstdiagnose nicht zu eruieren war und diese Patienten damit nicht berücksichtigt werden konnten.

Betrachtet man das Spektrum des Lebensalters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, so erstreckt sich dieses vom 20. bis zum 86. Lebensjahr; der jüngste Patient erkrankte an einem Parotistumor, während der älteste an einem Oropharynxtumor litt. Die Mehrzahl der Neuerkrankungen, rund 73 %, wurden zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr diagnostiziert, wobei das 5. Lebensjahrzehnt mit 30 % das absolute Maximum hält.

2.1.2.3 Tumorlokalisation

Hinsichtlich der Lokalisation der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zeigt das Gesamtkollektiv folgende Verteilung:

Tumorhäufigkeiten	absolut	davon epithelial	relativ (gesamt)	relativer Anteil der epithelialen Tumoren	vergleichende Literaturangaben (für epitheliale Tumoren)
NNH	11	10	3,2 %	4 %	3 %
Larynx	49	49	15 %	15,8 %	30 %
Mundhöhle	69	69	21 %	22,2 %	45 %
Epipharynx	19	18	6 %	5,8 %	4 %
Oropharynx	121	108	37 %	34,7 %	9 %
Hypopharynx	35	35	11 %	11,3 %	5 %
Lymphknoten ohne Primärtumor	2	2	0,6 %	0,6 %	5 – 10 %
Speicheldrüsen	17	15	5 %	4,8 %	3 – 4 %
Ohr	3	3	0,9 %	0,1 %	< 1 %
Unterlippe	1	1	0,3 %	0,3 %	< 1 %
Laterale Halszyste	1	1	0,3 %	0,3 %	< 1 %
Total	328	311	100 %	100 %	100 %

Abb. 2.1.: Tumorverteilung im Kopf-Hals-Bereich

Insgesamt wurden 12 Patienten wegen Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor auffällig. Davon wurden 10 im Laufe der Zeit identifiziert und gingen entsprechend der Lokalisation ihres Primärtumors in die obere Tabelle ein. Die anderen 2 wurden nicht berücksichtigt, hierbei handelte es sich um:

- Tx N2 Mx – Stadium eines Pflasterzell-Ca
Therapie: Neck-Dissection
LK-Rezidiv nach 6 Monaten
ÜLZ = 13 Monate
tumorbedingter Tod

- Tx N1 Mx – Stadium eines histologisch nicht gesicherten Tumors
Therapie: RT + CT nach BCMF-Schema
ÜLZ = 11 Monate
tumorbedingter Tod

Zu einem späteren Zeitpunkt konnten die 10 zunächst unklaren Primärtumoren wie folgt eingeordnet werden:

- 3 Epipharynxtumoren
- 3 Oropharynxtumoren
- 2 Mundhöhlentumoren
- 2 Larynxtumoren

In allen 10 Fällen handelte es sich jeweils um Plattenepithelkarzinome.

Im NNH-, Mundhöhlen-, Oropharynx- und Speicheldrüsenbereich lässt sich die Tumorlokalisation weiter differenzieren in:

NNH	gesamt:	11	100 %
	Sinus maxillaris:	7	64 %
	Sinus sphenoidalis:	2	18 %
	Cullulae ethmoidales:	2	18 %
Mundhöhle	gesamt:	69	100 %
	Zunge:	36	52 %
	Mundboden:	27	39 %
	sonstige:	6	9 %
Oropharynx	gesamt:	121	100 %
	Tonsille :	63	52 %
	Zungengrund:	34	28 %
	sonstige:	24	20 %
Speicheldrüsen	gesamt:	17	100 %
	Parotis:	12	71 %
	Glandula submandibularis:	4	23 %
	sonstige:	1	6 %

Verbindet man nun die Altersverteilung mit den jeweiligen Tumorlokalisationen, so ergeben sich unterschiedliche Erkrankungsgipfel (Abbildung 2.2.).

Larynxtumoren	60. – 70. Lebensjahr
Epipharynxtumoren	40. – 50. Lebensjahr
Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynx-Tumoren	50. – 60. Lebensjahr

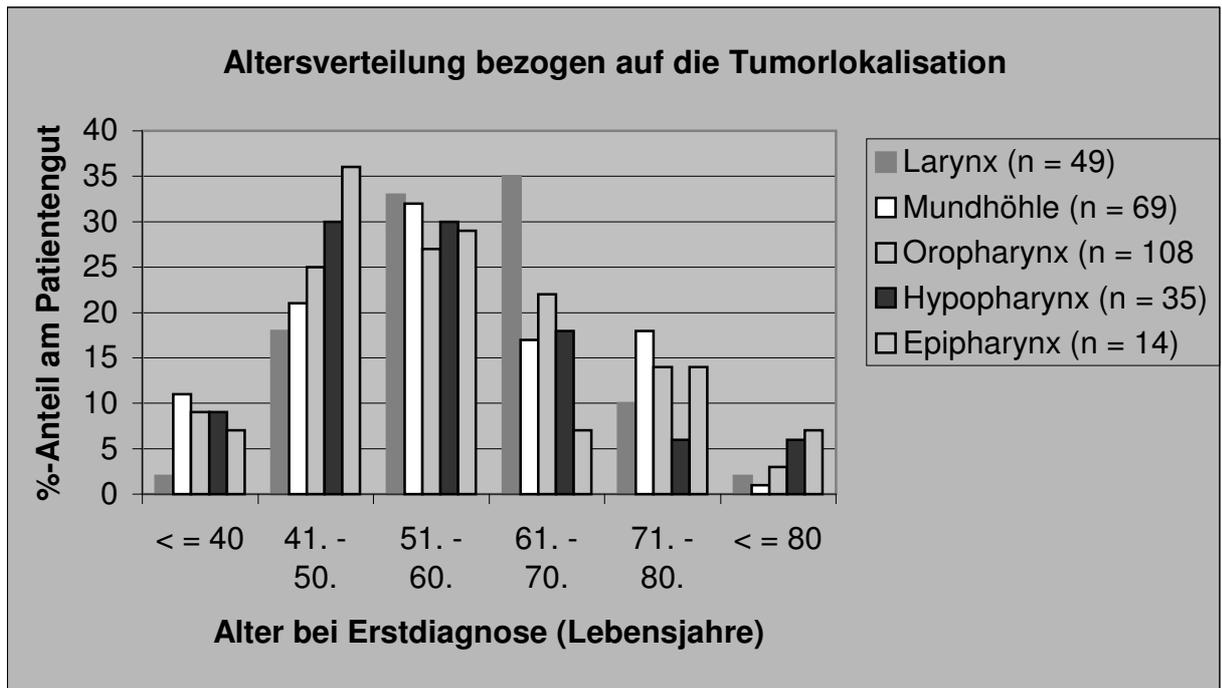


Abb. 2.2. Altersverteilung bei n = 275 auswertbaren Patientendaten

2.1.2.4 Tumorhistologie

Betrachtet man alle 328 registrierten Kopf-Hals-Tumoren hinsichtlich ihrer Histologie, so weist das Gesamtkollektiv ein buntes Bild auf, in dem sich jedoch die Plattenepithelkarzinome mit 81 % eindeutig herausheben. Die genaue Verteilung der Histologie sieht wie folgt aus:

Kopf-Hals-Tumoren gesamt:	n = 328	100 %
<u>Epitheliale Tumoren</u>	302	
Plattenepithelkarzinome	265	81 %
undifferenzierte Karzinome	18	5 %
Zylindrome	11	3 %
Schmincke-Tumoren	5	2 %
Adenokarzinome	3	1 %
<u>Nicht epitheliale Tumoren</u>	18	
NHL	12	4 %
Sarkome	6	2 %
<u>Nicht gesicherte bzw. nicht eruierbare Histologie</u>	8	2 %

Tab. 2.2.: Histologisches Verteilungsmuster

Betrachtet man nun die unterschiedlichen Histologien in bezug auf die unterschiedlichen Tumorlokalisationen, so ergibt sich die folgende Konstellation (Abbildung 2.3.):

NNH	gesamt:	11	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	4	36 %
	Zylindrome:	2	18 %
	Sarkome:	1	9 %
	Adeno-Ca:	1	9 %
	undifferenzierte Ca's:	3	27 %
Larynx	gesamt:	49	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	44	90 %
	undifferenzierte Ca's:	4	8 %
	keine Histologie:	1	2 %
Mundhöhle	gesamt:	69	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	63	91 %
	undifferenzierte Ca's:	1	2 %
	Zylindrome:	1	2 %
	keine Histologie:	4	5 %
Epipharynx	gesamt:	19	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	10	53 %
	undifferenzierte Ca's:	4	21 %
	Schmincke-Tumoren:	4	21 %
	Non-Hodgkin-Lymphome:	1	5 %
Oropharynx	gesamt:	121	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	102	84 %
	Non-Hodgkin-Lymphome:	10	8 %
	Zylindrome:	2	2 %
	Sarkome:	2	2 %
	Schwanom:	1	0,8 %
	Schmincke-Tumor:	1	0,8 %
	undifferenzierte Ca's:	1	0,8 %
	keine Histologie:	2	2 %
Hypopharynx	gesamt:	35	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	33	94 %
	undifferenzierte Ca's:	1	3 %
	keine Histologie:	1	3 %
Tumoren der Speicheldrüsen	gesamt:	17	100 %
	Plattenepithel-Ca's:	3	17 %
	undifferenzierte Ca's:	4	24 %
	Zylindrome:	6	35 %
	Adeno-Ca's:	2	12 %
	Sarkome:	1	6 %
	Non-Hodgkin-Lymphome:	1	6 %

Abb. 2.3. : Histologieverteilung, n = 321 (nicht aufgelistet sind 7 Tumoren des Ohres, der Unterlippe, des Halses und unklare Primärtumoren)

Das Kollektiv der epithelialen Tumoren beträgt somit n = 304, rechnet man die nicht zu eruiierenden Histologien hinzu. Werden von diesen die epithelialen Speicheldrüsentumoren ausgeschlossen, ergibt sich ein Kollektiv von n = 289.

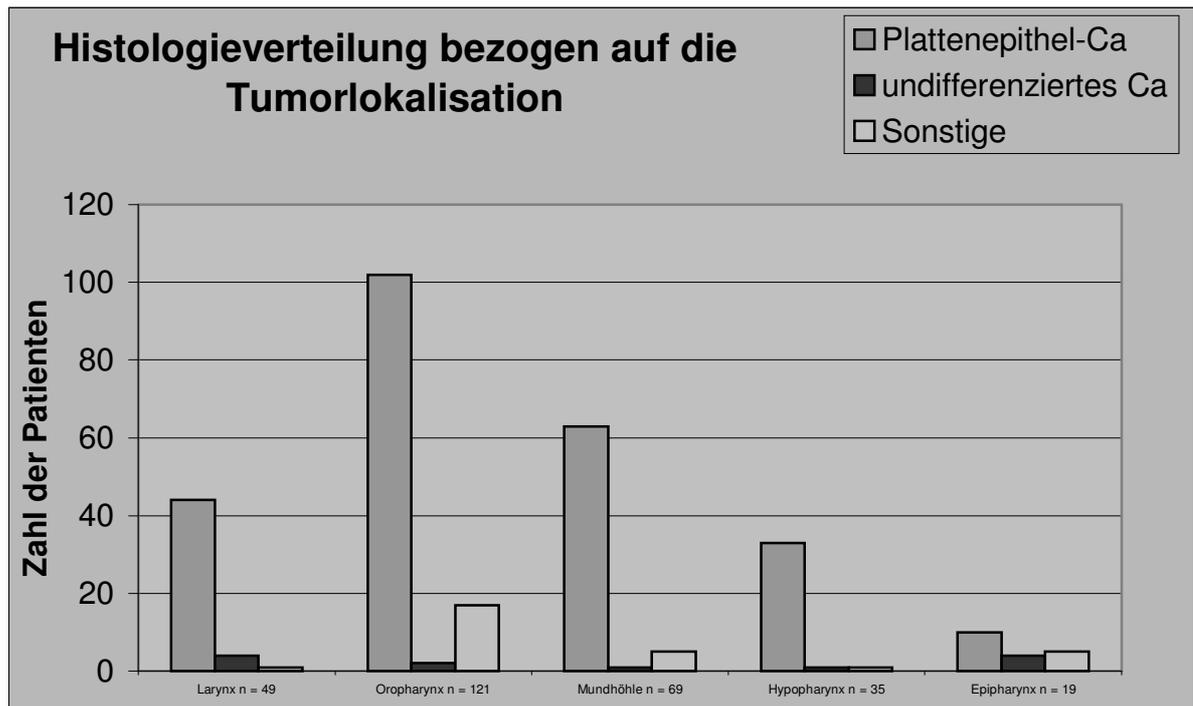


Abb. 2.3.: Histologieverteilung

2.1.2.5 Tumorstadium bei Erstdiagnose

Wie schon früher erwähnt, wurden bei der Hauptauswertung nur die Tumoren der NNH, des Larynx, der Mundhöhle, des Epi- sowie des Oro- und Hypopharynx bearbeitet (n = 304), wobei es sich um 289 epitheliale Tumoren handelte.

Somit wurden bei der Stadienbestimmung insgesamt 39 Patienten nicht berücksichtigt, da es sich um Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome, Schwanome, Speicheldrüsen-, Ohr- oder Unterlippentumoren handelte.

Weitere 12 Patientengeschichten endeten nach einmaliger Vorstellung und gaben weder Hinweise auf Stadien bei Erstdiagnose noch Therapieansätze, so daß sie im Vorfeld ausgeschlossen wurden und nur noch ein Kollektiv von 277 Patienten mit epithelialen HNO-Tumoren übrigblieb.

In den 277 ausgewerteten Patientengeschichten war in 97 % der Fälle eine Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung möglich. Bei 8 von 277 Fällen (3 %) konnte kein Stadium eruiert werden. Hierbei handelte es sich vor allem um Akten aus den Jahren 1977 – 1979.

Um die Tumorstadien der unterschiedlichen Lokalisationen untereinander und die Therapieergebnisse sowie die -verläufe mit der Literatur besser vergleichen zu können, wurden die festgelegten TNM-Kategorien in klinische Stadien (Stadium I – IV) zusammengefasst (s. Seite 3).

Einen Überblick verschafft die Tabelle 2.3.:

n = 269	NNH n = 10	Larynx n = 45	Mundhöhle n = 61	Epipharynx n = 12	Oropharynx n = 109	Hypopharynx n = 32
Stadium I	0 %	3 %	9 %	0 %	4 %	0 %
Stadium II	0 %	6 %	21 %	0 %	4 %	3 %
Stadium III	40 %	34 %	30 %	27 %	33 %	22 %
Stadium IV	60 %	57 %	35 %	73 %	59 %	75 %

Abb. 2.3.: Stadienverteilung der epithelialen Tumoren bei Erstdiagnose

In der Tabelle 2.3. fällt auf, dass die Diagnosestellung meist in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgte, entsprechend der Literaturangaben (11,66,100):

- 54 % Stadium IV
- 30 % Stadium III
- < 16 % Stadium I und II

Von den bereits in 2.1.2.3 erwähnten 12 Fällen mit zunächst unklarem Primärtumor, wurden 10 im Laufe der Therapie identifiziert und gingen entsprechend ihrem Lymphknotenstatus bei Erstmanifestation in die Tabelle 2.3. mit ein.

2.1.2.6 Verteilung der Risikofaktoren

Bei der Analyse der Risikofaktoren fanden nur die Tumoren des Larynx, der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx Berücksichtigung, so daß das Kollektiv auf 255 schrumpfte. In 80 % der Fälle fanden sich auswertbare Angaben zum Konsumverhalten der Patienten vor ihrer Erkrankung. Das folgende Verteilungsmuster bezieht sich somit auf ein Kollektiv von 205 Personen (Tab. 2.4.).

	Larynx-Ca	Mundhöhlen-Ca	Oropharynx-Ca	Hypopharynx-Ca
Raucher	41 %	31 %	30 %	21 %
Raucher + Alkohol	34 %	49 %	36 %	57 %
Früher Raucher + Alkohol*	13 %	7 %	14 %	14 %
Ex-Raucher	6 % seit 3 – 7 Jahren	2 % seit 27 Jahren	7 % seit 12 – 37 Jahren 2 % seit < 6 Jahren	0 %
weder Raucher noch Alkohol	6 %	11 %	11 %	4 %

Abb. 2.4.: Verteilung der Risikofaktoren
(* - früher Nikotin- und Alkoholgenuß + Aufgabe eines Risikofaktors in den letzten 6 Jahren)

Von den verwertbaren 205 Patienten wiesen ca. 90 % mindestens einen Risikofaktor auf.

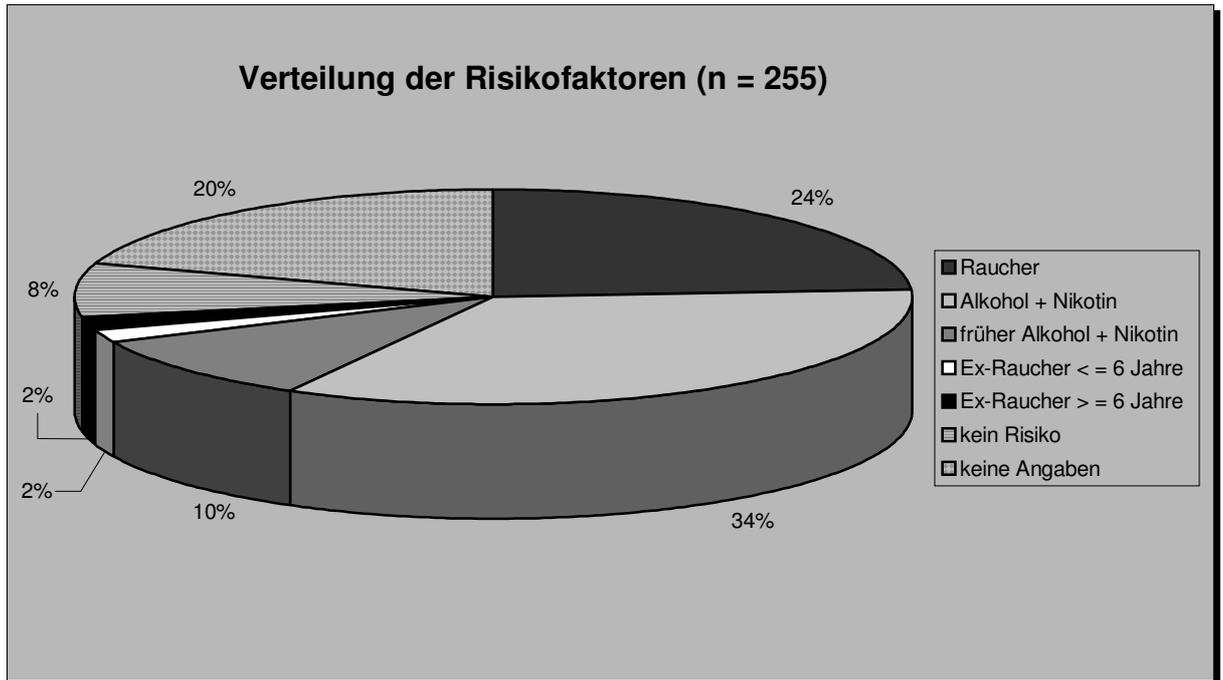


Abb. 2.4.: Risikofaktorenverteilung

Analysiert man das Kollektiv in bezug auf ihre Mundhygiene, so wurde in 64 Fällen ein sanierungsbedürftiger Zahnstatus dokumentiert. Auffällig dabei ist, dass davon 59 zum Nikotin- und/oder Alkoholabusus neigten.

2.1.2.7 Aufkommen von Sekundärtumoren und familiäre Häufung

In insgesamt 29 Patientengeschichten finden sich Hinweise auf Krebserkrankungen innerhalb der unmittelbaren Verwandtschaft, sprich Vater, Mutter, Geschwister und Kinder. Bei 3 Patienten erkrankten mehr als 2 Familienmitglieder an Krebs. In 6 Fällen handelte es sich ebenfalls um Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Erwähnenswert scheint, dass es einmal sogar ein zweieiiger Zwilling war, der, wie sein Bruder, an einem Pharynx tumor erkrankte.

21 von 281 Patienten mit epithelialen Tumoren, d. h. 7,5 %, wiesen im Beobachtungszeitraum Zweitumoren auf. Von diesen befanden sich 12 (4,3 %) im Respirationstrakt, darunter waren:

- 9 Lungenkarzinome 4 BC's ohne genaue Histologie
 2 kleinzellige BC's
 2 Plattenepithel-Ca's der Lunge
 1 Adeno-Ca der Lunge
- 3 Kopf-Hals-Tumoren

Die restlichen 9 verteilten sich wie folgt:

- 4 gynäkologische Tumoren
 (1 Mamma-Ca, 3 Uterus-Ca's)
- 1 Colon-Ca
- 3 urologische Tumoren
 (Prostata-Ca, Blasen-Ca, Nieren-Ca)
- 1 CLL

Von den 9 Lungenkarzinomen waren 2 zeitlich vor den Kopf-Hals-Tumoren diagnostiziert worden. Die restlichen 7 entwickelten sich nach dem Auftreten der Kopf-Hals-Tumoren.

Zwei der 21 Patienten erkrankten an mehr als 2 Tumoren. Die Diagnosefolge lautete:

- Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx-Ca
- BC, Hypopharynx-, Haut-, Nieren-Ca

2.1.3 Prätherapeutische Diagnostik

Die meisten Patienten wurden von ihren Hausärzten oder von anderen Kliniken mit zum Teil tumorverdächtigen Veränderungen und zum Teil bereits histologisch gesicherten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ins St. Johannes-Hospital überwiesen. Ein weiterer Teil kam mit bereits vorthreatierten und nun rezidivierenden Tumoren.

Bevor die Patienten einem Therapieschema zugeordnet wurden, erfolgte ein Staging des Tumors sowie eine Beurteilung des Gesamtzustandes des Erkrankten.

Das schloss folgende Punkte ein:

1. Eine gründliche **klinische Untersuchung** mit Inspektion und Palpation vor allem der peripheren Lymphknotenstationen (sublingual, submandibular, supraklavikulär, nuchal und entlang des M. sternocleidomastoideus)

2. Eine **HNO-ärztliche Untersuchung** mit Tuschemarkierung der Tumorrandgebiete.
3. **Bildgebende Diagnostik** - Einige erfahrene Ärzte bedienten sich bei der Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung der Ultraschalldiagnostik, welche auch im späteren Verlauf bei der Bewertung des Therapieerfolges von Nutzen war. Ein weiteres Staging erfolgte durch Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane, Abdomensonografie und die Computertomografie. In zwei Fällen, bei weiterhin unklarer Tumorlokalisation, wurde mittels Angiografie versucht, den Tumor zu identifizieren.
4. Außerdem erfolgten **Laboruntersuchungen**, um die Risiken einer Chemotherapie abzuwägen (Kreatinin-Clearance, Leberenzyme, Blutbild etc.)
5. Die **Histologiegewinnung** erfolgte in der HNO-Abteilung im St. Anna-Krankenhaus, Duisburg-Huckingen. Mittels Spiegeluntersuchungen oder Mikrolaryngoskopien in Intubationsnarkose wurden Biopsien entnommen und histologisch im pathologischen Institut des Bethesda-Krankenhauses Duisburg untersucht.
6. Weiterhin wurden die Patienten zur **Bestrahlungsplanung** in einer strahlentherapeutischen Abteilung vorgestellt. Hierbei arbeitete das St. Johannes-Hospital vor allem mit der Strahlentherapie der Städtischen Kliniken Duisburg zusammen.

Seit Mitte der 80er Jahre erfolgte bei den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eine multimodale Therapie (Erläuterung im Kapitel 2.1.4), die eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit voraussetzte. Daher wurden die Patienten schon im Vorfeld in den mitwirkenden Zentren vorgestellt.

St. Johannes-Hospital Medizinische Klinik II
Leiter: Prof. Dr. med. Westerhausen
An der Abtei 7 – 11
47166 Duisburg

St. Anna-Krankenhaus HNO-Abteilung
Leiter: Prof. Dr. med. Sesterhenn
Albert-Magnus-Straße 33
47259 Duisburg

Städtische Kliniken Strahlentherapie
Leiter: Prof. Dr. med. Makoski
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

Histologische Bearbeitung prä- und postoperativ im

Bethesda-Krankenhaus Pathologisches Institut
Leiter: Prof. Dr. med. Knierim
Heerstraße 219
47001 Duisburg

2.1.4 Angewandte Therapiemaßnahmen

2.1.4.1 Allgemeine Vorgehensweise

Die nachfolgend ausgewerteten Daten bezüglich der angewandten therapeutischen Maßnahmen, deren Effektivität und Komplikationen, beziehen sich auf die Karzinome im Kopf-Hals-Bereich und damit vor allem auf die Tumoren der Nasennebenhöhlen, des Larynx, der Mundhöhle und des Pharynx. Das entspricht einem Kollektiv von 281 Patienten.

Angewandt wurden: konventionelle lokoregionäre
Therapiemaßnahmen wie
Operation und Bestrahlung

oder

systemisch verabreichte Mono-
und Polychemotherapien

oder

unterschiedliche Kombinationen
aller drei Therapiemöglichkeiten

Das therapeutische Vorgehen richtete sich zunächst nach der Tumorlokalisierung und der damit eng verbundenen Möglichkeit der Operation. Somit ergaben sich 3 große Patientengruppen:

NNH

Larynx

Pharynx mit Mundhöhle

Innerhalb dieser Gruppen bestimmten die individuelle Tumorausbreitung und der Allgemeinzustand des Patienten die Therapie.

Therapiestrategien am St. Johannes-Hospital bei HNO-Tumoren:

a) NNH:

Da das operative Angehen mit Eradikation der NNH-Tumoren schwierig ist, blieb die Therapie meist auf Chemotherapie und Bestrahlung beschränkt. Falls der Primärtumor zugänglich war, wurde vorab eine diagnostische OP im Form einer Schleimhautrevision durchgeführt.

b) Larynx:

- Stadium I: OP
- Stadium II + III: OP + RT
- Stadium IV:
 - OP + RT
 - OP + RT + CT
 - CT + OP + RT
 - CT + RT
 - MMT = CT/RT + CT
 - danach OP
 - danach CT/RT + CT

c) Pharynx und Mundhöhle:

- Stadium I: OP
OP + RT bzw. CT
- Stadium II – IV: Die Therapieschwerpunkte änderten sich im Laufe der Zeit:
 - 1977 – 1989 OP + RT

1980 – 1988 adjuvante
Therapieansätze wie:
OP + CT
OP + CT + RT

1980 – 1987 neoadjuvante
Therapieansätze wie:
CT + RT
CT + OP
CT + OP + RT
Kombinierte CT + RT + OP

Seit 1986 multimodale
Therapie (MMT)

MMT = CT/RT + CT
danach OP
danach CT/RT + CT
(seit 1989 als Routinetherapie
etabliert)

Eine palliative Bestrahlung kam in allen drei Entitäten zur Anwendung.

Die oben aufgeführten Therapiestrategien stellten die angestrebten Ziele dar. In der Realität variierten die Therapien jedoch sehr, weil Patienten einen Teil der vorgesehenen Therapie ablehnten, nicht auf die Therapien ansprachen oder frühzeitig an ihrem Tumorleiden oder an Sekundärerkrankungen verstarben. So unterteilt sich das gesamte Kollektiv in viele Untergruppen, die unten jeweils genauer charakterisiert werden sollen.

2.1.4.2 Duisburger interdisziplinäres multimodales Therapie-konzept (MMT)

Das Behandlungsschema der multimodalen Therapie (MMT) am St. Johannes-Hospital Duisburg-Hamborn sieht seit 1986 wie folgt aus:

1. Teil: Neoadjuvante Therapie:
Simultane CT und RT
CT: Cisplatin 100 mg/m² 1. Tag
+ 5-FU 1000 mg/m² 1. – 5. Tag
(24-h-Infusion)

RT: Bestrahlung 1. – 19. Tag
30 Gy/2 Gy/d
- + alleinige CT:
CT: Cisplatin 100 mg/ m² 28. – 32. Tag
+ 5-FU 1000 mg/m²

bei ungenügendem Ansprechen weitere Gabe eines CT-Kurses mit Cisplatin und 5-FU

2. Teil: Radikaloperation + Neck Dissection ca. 7. Woche
3. Teil: Adjuvante Therapie: ab 9. Woche
wie Teil 1

2.1.4.3 Beurteilungskriterien

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges bzw. der Tumorremission wurden WHO-Kriterien verwandt:

Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller bekannten Tumormanifestationen für mehr als 4 Wochen
Partielle Remission (PR)	Rückgang aller messbaren Tumorparameter um mind. 50 % der Ursprungsgröße für mehr als 4 Wochen
Stationäres Tumorverhalten (NC= no change)	Tumorrückgang von < 50 % oder Zunahme von < 25 % einer Tumormanifestation
Progression (PD = progressive disease)	Tumorzunahme > 25 % oder Auftreten neuer Tumormanifestationen

Tab. 2.5.:Klinische Beurteilungskriterien der Tumorremission

Weiterhin wurden bei der Therapiebeurteilung folgende Definitionen angewandt:

- Echte oder absolute Überlebenszeit = Zahl der vollen Monate vom Monat der Erstdiagnose bis zum Monat des Todes
- Mediane Überlebenszeit (ÜLZ) = Zeitspanne, nach welcher noch 50 % einer bestimmten Patientengruppe überleben - mit oder ohne Tumormanifestation
- Zensierte Überlebenszeit = z.ÜLZ von Patienten, die während der Erfassung verloren gehen (lost to follow-up) = Zahl der vollen Monate von der Erstdiagnose bis zum letzten Lebenszeichen des Patienten

- Remissionsdauer = Zeitspanne vom Feststellen der Tumorrückbildung bis zum Eintreten einer Progression in vollen Monaten
- Rezidivfreies Überleben = Zeitspanne ab kompletter Remission bis zum Nachweis eines Tumorrückfalls bzw. eindeutiger Progression
- therapieassoziierter Tod = Versterben des Patienten infolge einer Therapienebenwirkung innerhalb von 3 Wochen nach der Maßnahme
- „lost to follow-up“ = Patienten, bei den ab einem bestimmten Zeitpunkt im Erfassungszeitraum keine Daten mehr zu eruieren sind.
- Langzeitremission ab 24 Monate CR

2.1.4.4 Angewandte Chemotherapien

Im Laufe der Jahre, die diese retrospektive Studie umfasst, sind verschiedene Therapiestrategien in ihrer Abfolge und Kombination erfolgt. Bei der Chemotherapie wurden ebenfalls verschiedene Kombinationen verwendet. Die im Laufe dieser Studie oft nur als CT bezeichneten Chemotherapiekombinationen sind:

- 1) Cisplatin (DDP) + 5-Fluorouracil (5-FU) (51)
- 2) Vincristin (VCR) + Cyclophosphamid (CTX) + Adriamycin (ADM)
- 3) Etoposid (VP-16)
- 4) Methotrexat (MTX) + Vindesin (VDN)
- 5) BCMF-Schema = Bleomycin (Bleo) + Cyclophosphamid (CTX) + Methotrexat (MTX) + 5-Fluorouracil (5-FU) (52a)
- 6) Thearubicin

- 7) Methotrexat (MTX)
- 8) Cisplatin (DDP) + Bleomycin (Bleo)
- 9) Cisplatin (DDP) + Etoposid (VP 16)
- 10) Carboplatin (Carbo)
- 11) Methotrexat (MTX) + 5-Fluorouracil (5-FU)
- 12) Cisplatin (DDP) + Vindesin (VDN) + Etoposid (VP 16)
- 13) Vindesin (VDN) + Ifosfamid (Ifo) + Etoposid (VP 16)
- 14) Ifosfamid (Ifo)
- 15) Cisplatin (DDP) + Vindesin (VDN)
- 16) Pirarubicin
- 17) Cisplatin (DDP) + Bleomycin (Bleo) + Mitomycin
- 18) Ifosfamid (Ifo) + Vindesin (VDN)
- 19) Carboplatin (Carbo) + Calciumfolinat (Carfo) + 5-Fluorouracil (5-FU)
- 20) Price-Hill-Schema = VDN + MTX + Bleo + Carfo (91a)
- 21) Vindesin (VDN) + Methotrexat (MTX) + Bleomycin (Bleo) + 5-Fluorouracil (5-FU)
- 22) Bleomycin (Bleo) + Vindesin (VDN) + Thearubicin
- 23) 5-Fluorouracil (5-FU) + Hydroxycarbamid
- 24) 5-Fluorouracil (5-FU) + Calciumfolinat (Carfo)

2.2 Ergebnisse

Entsprechend der Tumorlokalisation teilten wir das Gesamtkollektiv in 3 Gruppen auf:

1. NNH, da die Operation bei dieser Entität meist ohne Therapierelevanz ist.
2. Larynx, da Erstdiagnose und lokale Therapie meistens früh erfolgten und somit wenig fortgeschrittene Stadien zur Vorstellung kamen.
3. Mundhöhle + Pharynx (Epi-, Oro- und Hypopharynx) zusammen, da alle meist in den Stadien III und IV zur Vorstellung kamen und somit, bei einheitlich schlechter Prognose, in ihren Therapieergebnissen vergleichbar sind.

Aufgrund der therapeutischen Maßnahmen werden diese weiter unterteilt.

Die so entstandenen Untergruppen werden im folgenden noch genauer charakterisiert.

2.2.1 Tumoren der Nasennebenhöhlen

Patientengruppe	n = 10	8 Karzinome 2 Zylindrome
-----------------	--------	-----------------------------

1 Patient wurde wegen unzureichender Datenerfassung nicht berücksichtigt

2.2.1.1 Plattenepithelkarzinome

Patientengruppe	n = 8
-----------------	-------

Primäres Therapieverfahren:	OP = Schleimhautrevision additive Chemotherapie und Bestrahlung, bis komplette Remission erreicht war sowie Umstellung der CT bei Tumorprogression
-----------------------------	---

Folgende Chemotherapien wurden
angewandt:

- BCMF-Schema
- BCMF + DDP
- DDP + VP 16 + Ifo
- VDN + VP 16 + Ifo
- DDP + VDN
- MTX + VDN
- DDP + Bleo
- DDP + 5-FU

(nähere Angaben s. Seite 56)

Von den 8 Patienten gingen 2 im Laufe der Therapie verloren. Beide befanden sich bei der letzten Vorstellung im Tumorprogress. Ihre zensierten Überlebenszeiten (z.ÜLZ) gingen in die folgende Beurteilung mit ein:

Mediane ÜLZ n = 8	=	19 Monate (2 – 77 Monate)
----------------------	---	------------------------------

ÜLZ bezogen auf die Tumorhistologie:

Histologie n = 8	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Plattenepithel-Ca (n = 4)	13,5 (2 – 21 Monate)
undifferenzierte Ca's (n = 4)	33,5 (9 – 77 Monate)

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 8	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium III (n = 4)	37 (9 – 77 Monate)
Stadium IV (n = 4)	13,5 (2 – 21 Monate)

Relation von medianer ÜLZ zu Tumorstadien und -histologie

	undifferenzierte Ca's	Plattenepithel-Ca
Stadium III	37 Monate n = 4	n = 0
Stadium IV	n = 0	13,5 Monate n = 4

Die Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital erfolgte sechsmal zur Primärtherapie eines auswärtig diagnostizierten Tumors, zweimal wegen eines Tumorprogresses.

außerhalb eingeleitete
Primärtherapie:
n = 2

- Versuch der Radikal-OP +
postoperative Radiatio
(60 Gy)

bereits nach 2 bzw. 4
Monaten massiver
Tumorprogress

im St. Johannes-Hospital - 3 x BCMF + RT (50 – 60 Gy)
 eingeleitete Primär- - 1 x BCMF/DDP + RT (50 – 60 GY)
 Therapie: - 1 x RT (40 Gy) + Ifo/DDP/VP 16
 n = 6 + RT (30 Gy) + OP
 - 1x VDN/MTX + DDP/Bleo

1 x konnte keine CR erreicht
 werden
 5 x kam es zum Rezidiv

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
 (n = 8):

- 7 x Rezidive (2 x in regionären Lymphknoten, 4 x lokal, 1 x Fernmetastase) mediane rezidivfreie Zeit (= Monate von CR bis Rezidiv) = 10 Monate
- 1 x keine CR erreicht
- 6 Verstorbene (5 tumorbedingt, 1 Lungenembolie)
- 2 “lost to follow-up” (beide zuletzt im Tumorprogress; wahrscheinlich tumorbedingt verstorben)

2.2.1.2 Zylindrome

Patientengruppe n = 2

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
 (n = 2):

- 1 x palliative Bestrahlung wegen des hohen Alters (84 Jahre) und Tumorstadium IV , ÜLZ = 7 Monate
- 1 x OP + RT, Rezidiv nach 24 Monaten, ÜLZ = 68 + Monate (Patient befand sich zuletzt im Tumorprogress)

ÜLZ bezogen auf die Tumorhistologie:

n = 8

6 Plattenepithel-Ca's
 1 undifferenziertes Ca (ÜLZ = 3 +
 Monate, Patient blieb fern)
 1 ohne Histologie

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose

Stadium n = 8	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 2)	98,5 (77 und 126 Monate)
Stadium III (n = 2)	27,5 (3 und 53 Monate)
Stadium IV (n = 3)	11 (3, 11 und 99 Monate)
Stadium ? (n = 1)	(6 Monate)

Dauer bis zur Vorstellung im St. Johannes-Hospital

Mediane Dauer zwischen Erstdiagnose und 1. Vorstellung	7 Monate
--	----------

Dauer zwischen Erstvorstellung und Tod des Patienten

Mediane Dauer zwischen Erstvorstellung und Tod des Patienten	9,5 Monate
--	------------

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 8):

- 6 x Rezidiv (5 x lokal, 1 x regionäre Lymphknoten),
mediane rezidivfreie Zeit = 4 Monate, (1 – 39 Monate)
Im St. Johannes-Hospital angewandte Rezidivtherapien
 - 2 x DDP/5-FU
 - 2 x BCMF
 - 1 x DDP + tägliche Radiatio mit 2 Gy
- 1 x Verdacht auf Rezidiv und Beginn einer Bestrahlung
ohne Bestätigung. Patient verstarb nach 99 Monaten in
CR am Herzinfarkt (Stadium IV)
- 1 x kein Rezidiv, alleinige postoperative Nachsorge
("lost to follow-up" nach 126 Monaten in CR, Stadium I)
- 6 Verstorbene (3 tumorbedingt, 1 Herzinfarkt bei CR,
1 an 2. Ca = BC, 1 unklare Ursache)
- 2 "lost to follow-up" (1 im Tumorprogress, 1 in CR seit
126 Monaten, primäres Stadium I)

Therapieergebnisse nach OP bei Larynxtumoren:

Eine Heilung im Stadium I nach Radikaloperation, wobei sich der Patient zur reinen Nachsorge vorstellte. Eine fragliche Heilung, wobei der Patient postoperativ Bestrahlung erhielt bei Verdacht auf Tumorrezidiv. Er verstarb nach 99 Monaten in CR an einem Myocardinfarkt (Stadium IV). Alle anderen Patienten sind verstorben, ohne eine Langzeitremission erreicht zu haben.

2.2.2.2 Radikaloperation und adjuvante Bestrahlung (OP + RT)

Patientengruppe	n = 20	19 x Versuch der RO-Resektion + adjuvante Bestrahlung mit einer Gesamtherddosis von 50 – 60 Gy 1 x bei unbekanntem Primärtumor Neck Dissection + Bestrahlung
Primäre Therapieverfahren:		Radikal-OP und adjuvante Bestrahlung des Primärtumors und der regionären Lymphabflußbahnen mit einer GHD = 50 – 60 Gy 19 x erfolgte die Vorstellung im St. Johannes-Hospital zur Rezidivtherapie 1 x zur Tumornachsorge

Sechsmal kam es zum „lost to follow-up“, die zensierten Überlebenszeiten gingen in die folgenden Daten mit ein.

Mediane ÜLZ n = 20	=	25,5 Monate (11 – 148 Monate)
-----------------------	---	----------------------------------

ÜLZ bezogen auf die Tumorhistologie

Da es sich bei allen Patienten um Plattenepithel-Ca's handelte, ist die mediane ÜLZ gleich, d. h. 25,5 Monate.

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 20	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 4)	89 (28 - 148 Monate)
Stadium III (n = 4)	40,5 (12 - 49 Monate)
Stadium IV (n = 9)	22 (11 - 56 Monate)
Stadium ? (n = 3)	19 (12 - 22 Monate)

Dauer zwischen Erstdiagnose und 1. Vorstellung im St. Johannes-Hospital

Mediane Dauer zwischen Erstdiagnose und Erstvorstellung	17 Monate
---	-----------

Dauer zwischen Erstvorstellung und Tod des Patienten:

Mediane Dauer zwischen Erstvorstellung und Tod des Patienten	6 Monate
--	----------

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 20):

- 17 x Rezidive (8 x regionäre Lymphknoten, 7 x lokal, 2 x Fernmetastasen), mediane rezidivfreie Zeit = 11 Monate (5 – 67 Monate)
- 1 x Primär Neck Dissection + RT bei unklarem Primarius Diagnose nach 13 Monaten und Vorstellung zur Rezidivtherapie
- 1 x Rezidiv bzw. 2. Ca nach 129 Monaten
- 1 x CR, Vorstellung zur Nachsorge, ÜLZ = 96 +
- 14 Verstorbene (10 tumorbedingt, 2 therapieassoziiert, 1 unklare Ursache (letzte Vorstellung im Tumorprogress), 1 BC als 2. Ca)
- 6 „lost to follow-up“ (2 zuletzt in PR, beide initial CR und Rezidiv nach 17 und 33 Monaten, nach Rezidivtherapie PR seit 3 und 4 Monaten; 3 zuletzt in CR seit 2, 6 und 96 Monaten; 1 zuletzt im Tumorprogress)

Therapieergebnisse nach OP + RT bei Larynxtumoren:

1 Heilung im Stadium II nach Radikaloperation und adjuvanter Bestrahlung, wobei der Patient nach 96 Monaten CR der Nachsorge fernblieb. In 19 Fällen kam es zum Rezidiv bzw. Zweitkarzinom ohne Kuration. Hierbei trat einmal das Rezidiv bzw. Zweitkarzinom nach 129 Monaten auf, so daß man von 2 Langzeitremissionen ausgehen kann.

2.2.2.3 Bestrahlung (RT)

Patientengruppe	n = 5	1976 - 1984 Lebensalter: 64, 66, 68, 72, 75 1 x Stadium III 4 x unbekanntes Stadium
-----------------	-------	---

Primäre Therapieverfahren:	Bestrahlung des Primärtumors und der regionären Lymphabflußbahnen mit einer GHD = 50 – 60 Gy
----------------------------	--

Alle hier aufgeführten Patienten wurden erst zur Rezidivtherapie im St. Johannes-Hospital vorstellig

Mediane ÜLZ n = 5	=	17 Monate (7 – 38 Monate)
----------------------	---	------------------------------

Dauer zwischen Erstdiagnose und Vorstellung im
St. Johannes-Hospital

Mediane Dauer zwischen Erstdiagnose und Erst- vorstellung	8 Monate
---	----------

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 5):

- Alle 5 Patienten wurden erst mit einem Tumorrezidiv im St. Johannes-Hospital vorstellig. Therapieversuch mit DDP + 5-FU und BCMF, dabei 4 x Rezidiv (3 x lokal, 1 x Fern-metastasen), 1 x keine Remission erreicht.
- 4 Verstorbene (2 tumorbedingt, 1 therapieassoziierter Tod, 1 unklare Ursache)
- 1 „lost to follow-up“ (letzte Vorstellung im Tumorprogress)

Therapieergebnisse nach RT bei Larynxtumoren:

Alle 5 primär strahlentherapierten Patienten erlitten ein Rezidiv, d. h. es wurde keine Heilung erzielt. Auch die Rezidivtherapie hatte keine Kuration zur Folge.

2.2.2.4 Operation und Chemotherapie und Radiotherapie (OP + CT + RT)

Patientengruppe	n = 3	2 x Stadium IV 1 x Stadium III
Primäre Therapie- verfahren:		Radikaloperation (Ziel: R0-Resektion) in allen Fällen direkte post- operative Vorstellung im St. Johannes-Hospital zur adjuvanten CT und RT mit GHD von 50 – 60 Gy Folgende CT's wurden verwandt: 2 x BCMF 1 x DDP + 5-FU

Mediane ÜLZ n = 3	=	25 Monate (9, 25 +, 38 + Monate)
----------------------	---	-------------------------------------

ÜLZ bezogen auf die Tumorhistologie

n = 3	2 Plattenepithel-Ca's ÜLZ = 25 + und 38 + Monate (d. h. 2 „lost to follow-up“)
	1 undifferenziertes Ca ÜLZ = 9 Monate

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 3):

- 1 Verstorbener (1 therapieassoziierter Tod)
- 2 'lost to follow -up' (seit 24 und 37 Monaten in CR)

Therapieergebnisse nach OP + CT + RT bei Larynx Tumoren:

In zwei von drei Fällen könnte eine Heilung erreicht worden sein. Dies ist jedoch nicht zu verifizieren, weil die Datenerhebung nach 24 und 37 Monaten CR der Patienten abbricht. Im Stadium III und IV ist möglicherweise eine Kuration bei der primären Kombination aller drei Therapie-modalitäten, Operation, Bestrahlung und Chemotherapie, denkbar.

2.2.2.5 Chemotherapie und Operation und Radiotherapie (CT + OP + RT)

Patientengruppe	n = 2
Primäre Therapie- verfahren:	4 Zyklen neoadjuvante CT BCMF bzw. DDP + 5-FU + Radikaloperation (R0) + adjuvante Bestrahlung mit 60 Gy
Stadien:	III (BCMF-Schema) IV (DDP + 5-FU)
ÜLZ (n = 2):	84 Monate und 19 Monate

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 2):

- Der Patient mit DDP + 5-FU als neoadjuvanten Therapieansatz lebte bis zum Tode rezidivfrei. Er entwickelte jedoch nach 66 Monaten ein Zweitkarzinom im Hypopharynxbereich, an dem er nach weiteren 18 Monaten verstarb.
- Der andere ist „lost to follow-up“ nach 19 Monaten und befand sich zuletzt seit 5 Monaten in PR.

Therapieergebnisse nach CT + OP + RT bei Larynx Tumoren:

Erneut wurde eine Langzeitremission im Stadium IV, unter Einsatz aller drei Therapiemodalitäten, erzielt, wobei als Chemotherapie DDP und 5-FU zum Einsatz kam.

2.2.2.6 Chemotherapie und Radiotherapie (CT ± RT)

Patientengruppe	n = 9	- 4 x BCMF + RT (60 – 70 Gy) 1978 – 1982 ÜLZ = 1, 2, 3, 22 Monate
		- 2 x DDP + 5-FU + RT 1985 - 1986 ÜLZ = 6 und 10 Monate
		- 1 x MTX + VDN 1980 ÜLZ = 5 Monate
		- 1 x VP 16 1984 ÜLZ = 14 Monate
		- 1 x Endoxan + ADM + DDP 1979 ÜLZ = 2 Monate

In allen Fällen erfolgte die sofortige Vorstellung im St. Johannes-Hospital zur Primärtherapie.

Mediane ÜLZ n = 9	=	5 Monate (1 - 22 Monate)
----------------------	---	-----------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 9	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium III (n = 1)	22 Monate
Stadium IV (n = 7)	3 (1 - 14 Monate)
Stadium ? (n = 1)	5 Monate

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 9):

- 1 x CR
- 8 x keine CR erreicht
- 6 Verstorbene (5 tumorbedingt, 1 unklare Ursache nach 6 Monaten CR)
- 3 „lost to follow-up“ (2 zuletzt im Tumorprogress, 1 zuletzt in PR)

Therapieergebnisse nach CT ± RT bei Larynxtumoren:

Keine Kuration bzw. Langzeitremission erzielt.

2.2.2.7 Multimodale Therapie (MMT)

Patientengruppe	n = 2	2 x Stadium IV beide nach 1.Zyklus: PR
		1 „lost to follow-up“ nach zwei Monaten unter Therapie in PR 1 OP abgelehnt. Es wurde keine CR erreicht. Der Patient verstarb nach 17 Monaten im Tumorprogress

Therapieergebnisse nach MMT bei Larynxtumoren:

In beiden Fällen wurde aufgrund des Patientenwunsches keine komplette multimodale Therapie durchgeführt; es wurde keine Heilung erzielt.

2.2.2.8 Zusammenfassung (n = 49)

30 x Rezidivtherapie	keine Heilung erzielt
16 x Primärtherapie	1 x Heilung unter CT – OP – RT im Stadium IV erreicht. Der Patient verstarb am Zweitkarzinom nach 84 Monaten
	2 x mögliche Heilung bei „lost to follow-up“ nach 24 und 37 Monaten unter OP – CT – RT im Stadium III und IV
	12 x keine Heilung erzielt
	1 x Rezidiv nach 129 Monaten

3 x Nachsorge

1 x Heilung nach OP im Stadium I mit 126 Monaten CR im Stadium I

1 mögliche Heilung nach OP + RT mit „lost to follow-up“ im nach 96 Monaten CR im Stadium II

1 mögliche Heilung nach OP (Stadium IV), Einleitung einer RT bei Verdacht auf Rezidiv nach 22 Monaten, Patient verstarb nach 99 Monaten CR am Myocardinfarkt

Es wurden insgesamt in 7 der 49 Fälle von Tumoren des Larynx eine Langzeitremission erreicht (1 Stadium I, 2 Stadium II, 1 Stadium III und 3 Stadium IV).

2.2.3 Epitheliale Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (Epi-, Oro- und Hypopharynx)

Patientengruppe

n = 222

Primäre Therapieverfahren:

- 12 x Radikaloperation
- 14 x nur Bestrahlung
- 28 x Radikal-OP + adjuvante Bestrahlung
- 9 x Radikal-OP + adjuvante Chemotherapie
- 12 x OP + CT + RT
- 15 x CT + OP + CT bzw. RT
- 6 x CT + RT + OP
- 73 x CT + RT
- 53 x MMT

2.2.3.1 Radikaloperation

Patientengruppe n = 12 alle Patienten wurden außerhalb vorthesapiert

Die Vorstellung hier erfolgte:

- zur Rezidivtherapie (n = 8)
 - 3 x nach dem 1. Rezidiv
 - 3 x nach dem 2. Rezidiv
 - 1 x nach dem 3. Rezidiv
 - 1 x nach Identifizierung des Primärtumors
- zur Nachsorge (n = 4)
 - 1 x „lost to follow-up“ nach 1 Monat
 - 3 x verstorben in CR, Stadium I, II und ?

In den 8 Fällen der Vorstellung zu Rezidivtherapie betrug die mediane Zeitspanne zwischen ED und Erstvorstellung wie folgt:

Mediane Zeitspanne zwischen ED und 1. Vorstellung	20 Monate (3, 4, 19, 20, 20, 20, 23, 24)
---	---

ÜLZ nach 1. Vorstellung (n = 8)	6,5 Monate (2, 5, 5, 6, 7, 14, 33, 65)
---------------------------------	---

Mediane ÜLZ n = 11 (1 Zylindrom mit 131 Monaten berücksichtigt)	=	25 Monate (1 - 84 Monate) ÜLZ wurde nicht berücksichtigt
--	---	--

Verteilung der Histologie

- 9 Plattenepithel-Ca's
- 2 unklare Histologie
- 1 Zylindrom

ÜLZ bezogen auf die Histologie

Histologie n = 12	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Plattenepithel-Ca (n = 9)	25 (1 – 84 Monate)
? Histologie (n = 2)	11 und 29 Monate
Zylindrom (n = 1)	131 Monate

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium (ausgenommen das Zylindrom mit 131 Monaten ÜLZ)

Stadium n = 11	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I n = 3	17 (14, 17, 26 Monate)
Stadium II n = 2	39 (29, 49 Monate)
Stadium III n = 2	6 (1, 11 Monate)
Stadium IV n = 1	84 Monate
Stadium ? n = 3	25 (25, 25, 27 Monate)

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 12):

- 7 Rezidive (4 x lokal, 3 x regionäre Lymphknoten)
mediane rezidivfreie Zeit = 14 Monate
- 1 unklarer Primärtumor (nach 9 Monaten als
Mundhöhlen-Ca identifiziert)
- 4 x zuletzt in CR, davon 1 x „lost to follow -up“;
ÜLZ = 1 Monat bei Stadium III, 1 x Tod durch Tbc nach
14 Monaten CR bei Stadium I, 1 x Tod durch BC nach
49 Monaten CR bei Stadium II, 1 x unklare
Todesursache nach 27 Monaten CR bei Stadium ?
- 10 Verstorbene (4 x tumorbedingt, 2 x unklare
Ursache (1 zuletzt in CR, 1 zuletzt in PR), 2 x an
Zweit-Ca (zuletzt in CR), 1 x Tbc (zuletzt in CR), 1 x
Ulcer duodendi (zuletzt im PR))
- 2 „lost to follow-up“ in CR (1 x 1 Monat nach
Primärtherapie, 1 x 7 Monate nach Rezidivtherapie)

Therapieergebnisse nach OP:

Zwei Langzeitremissionen; einmal im Stadium II und einmal in einem nicht definierten Stadium erzielt, wobei beide jedoch am Stichtag bereits verstorben waren (BC bzw. unklare Todesursache). 8 Patienten wurden zur Rezidivtherapie vorgestellt, ohne dass eine Langzeitremission erreicht wurde, dazu zählt auch der Zylindrompatient mit einer ÜLZ von 131 Monaten.

In 3 von 14 Fällen erfolgte die Erstvorstellung verzögert zur ED mit folgendem Zweck:

- 1 x zur Nachsorge
- 1 x wegen eines Rezidives
- 1 x wegen eines Tumorprogresses

Mediane Zeitspanne zwischen ED und 1. Vorstellung	6 Monate (5, 6, 18 Monate)
---	-------------------------------

Mediane ÜLZ nach Erst- vorstellung	6 Monate (1, 6, 15 Monate)
--	--------------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 14	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 2)	18,5 (15 und 22 Monate)
Stadium III (n = 2)	9,5 (3 und 17 Monate)
Stadium IV (n = 8)	5,5 (2 -15 Monate)
Stadium ? (n = 2)	24,5 (16 und 33 Monate)

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 14):

- 3 x CR erreicht , davon 2 x Rezidive (lokal), mediane rezidivfreie Zeit = 19 Monate (18, 20 Monate) und 1 x CR zur Nachsorge, „lost to follow-up“ nach 4 Monaten in CR bei Stadium IV
- 11 x PR erreicht
- 11 Verstorbene , davon 6 tumorbedingt, 3 unklare Ursache, zuletzt im Tumorprogress, 1 Gastro-intestinale Blutung, zuletzt im Tumorprogress, 1 Lungenembolie bei Tumorprogress
- 3 „lost to follow-up“; davon 1 zuletzt 4 Monate in CR (Stadium IV), 2 zuletzt PR

Therapieergebnisse nach RT:

Keine Heilung nach primärer Bestrahlung erzielt. Keine Heilung nach Rezidiv in 13 Fällen. 1 Patient „lost to follow-up“ nach 4 Monaten CR.

2.2.3.3 Radikaloperation + adjuvante Bestrahlung

Patientengruppe n = 28 - 27 Plattenepithel-Ca's
 - 1 Zylindrom

Primäre Therapie-
 verfahren:

Versuch der Radikal-
 operation mit R0-Resektion
 + adjuvante Bestrahlung
 mit GHD = 50 – 60 Gy

In 3 Fällen handelte es sich
 um unbekannte Primär-
 tumoren, die eine radikale
 Neck Dissection mit ad-
 juvanter Bestrahlung er-
 hielten.

Mediane ÜLZ = 26 Monate
 n = 27 (2 - 108 Monate)
 (Das Zylindrom (Stadium ?) mit einer ÜLZ von 68 Monaten
 wurde hier nicht berücksichtigt)

In 10 von 28 Fällen erfolgte die Vorstellung im St. Johannes-
 Hospital direkt nach auswärtiger OP zur Primärtherapie.

- 1 x Stadium I, 1 x Stadium II, 2 x Stadium III, 4 x Stadium IV, 2 x Stadium ?, davon:
 - 3 x handelte es sich um Patienten jenseits des 75. Lebensjahres in schlechtem Allgemeinzustand
 - 3 x erfolgte die palliative RT wegen massivem Tumorprogress
 - 2 x erfolgte eine RT, da die Patienten eine andere Therapie ablehnten
 - 2 x Therapieansätze vor 1980

Insgesamt erfolgte in allen Fällen die Vorstellung im St. Johannes-Hospital postoperativ in PR oder Tumorprogress; es konnte keine Langzeitremission durch die Bestrahlung erzielt werden.

Mediane ÜLZ n = 10	=	16 Monate
-----------------------	---	-----------

In 18 von 28 Fällen erfolgte die Erstvorstellung in einer mehr als dreimonatigen Latenz zur Erstdiagnose nach auswärtiger OP und RT.

- 15 x erfolgte die Vorstellung zur Rezidivtherapie
- 3 x erfolgte die Vorstellung zur Nachsorge, wobei zwei im Laufe der Nachsorge rezidierten, der Patient mit dem Zylindrom war „lost to follow-up“ nach 68 Monaten in CR

Mediane ÜLZ n = 17 (1 Zylindrom, Stadium ?)	=	28 Monate (9 – 108 Monate) 68 Monate)
---	---	---

Mediane Zeitspanne zwischen ED und Erstvorstellung	13 Monate (4 – 98 Monate)
--	------------------------------

Mediane Zeitspanne zwischen Erstvorstellung und Tod	6 Monate (0 – 30 Monate)
---	-----------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 27	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 2)	28 (22 und 34 Monate)
Stadium II (n = 1)	12 Monate
Stadium III (n = 6)	25 (9, 14, 20, 30, 37 und 75 Monate)
Stadium IV (n = 12)	22 (2 - 44 Monate)
Stadium ? (n = 6)	48 (4, 15, 48, 48,49 und 108 Monate)

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte:

n = 24	CR	PR	?
Operation	9	5	10
Operation + Bestrahlung	23	-	1

In der Tabelle wurden die 3 zunächst unbekanntes Primärtumoren nicht berücksichtigt.

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 28):

- 21 Rezidive (10 lokal, 8 regionäre Lymphknoten, 3 Fernmetastasen). Mediane rezidivfreie Zeit = 7 Monate
- 3 zunächst unbekannte Primärtumoren (Identifizierung nach 16 Monaten als Tonsillen-Ca, nach 12 Monaten als Zungenrand-Ca und nach 39 Monaten als Epipharynx-Ca)
- 4 x CR bei der letzten Vorstellung ohne Rezidiv (3 x „lost to follow-up“ nach 2, 4 und 68 Monaten CR (Stadium I, Stadium IV, 2 x Stadium ?), 1 x unklarer Tod nach 20 Monaten CR)
- 18 Verstorbene, davon 13 tumorbedingt, 5 unklare Ursache (4 zuletzt im Tumorprogress)
- 10 „lost to follow -up“, davon 6 zuletzt im Progress, 4 zuletzt in CR

Therapieergebnisse nach OP + RT:

Alle 10 primär postoperativ adjuvant bestrahlten Patienten erlangten keine Langzeitremission, ebensowenig wie die Patienten mit Rezidivtherapien. 1 Patient mit Zylindrom ist nach 68 Monaten „lost to follow-up“ (OP + RT). Somit wurde eine Langzeitremission in unklarem Stadium erreicht; alle anderen Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv, so daß keine Kuration erreicht wurde.

2.2.3.4 Radikaloperation + adjuvante Chemotherapie

Patientengruppe n = 9 - 8 Plattenepithel-Ca's
- 1 undifferenziertes Ca

Primäre Therapie-
verfahren:

Versuch der Radikal-OP
(R0-Resektion)
+ adjuvante Chemo-
therapie

Zur Anwendung kamen
folgende CT's:

- BCMF-Schema
- DDP + Bleomycin
- DDP + 5-FU

In allen 9 Fällen erfolgte die Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital zur weiteren Therapie innerhalb der ersten zwei Monate postoperativ.

Mediane ÜLZ n = 9	=	11 Monate (2 – 108 Monate)
----------------------	---	-------------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 9	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 1)	108 Monate
Stadium IV (n = 5)	11 (6 – 29 Monate)
Stadium ? (n = 3)	2 (2, 2 und 11 Monate)

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte:

n = 8*	CR	PR	?
Operation	1	6	1
Operation + Chemotherapie	2	6	-

* = Ein zunächst unklarer Primärtumor wurde in der Tabelle nicht berücksichtigt, weil es sich bei der Operation um eine radikale Neck Dissection handelte.

ÜLZ bezogen auf die CT-Schemata:

- 3 x BCMF Mediane ÜLZ = 11 Monate
 (3, 11 und 12 Monate)
- 3 x DDP + 5-FU Mediane ÜLZ = 17 Monate
 (6, 17 und 108 Monate)
- 2 x DDP + Bleo Mediane ÜLZ = 6,5 Monate
 (2 und 11 Monate)

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 9):

- 6 x keine CR erreicht
- 1 x Lokalrezidiv nach 5 Monaten
- 1 x CR bis zuletzt im Stadium I (ÜLZ 108 Monate +)
- 1 x unklarer Primärtumor (Identifizierung nach 4 Monaten, ÜLZ = 29 Monate, Stadium IV)
- 7 Verstorbene, davon 3 tumorbedingt, 2 unklare Ursache (zuletzt Tumorprogress), 1 Herzinfarkt unter Therapie, 1 Suizid
- 2 „lost to follow -up“; davon 1 CR (ÜLZ = 108+ Monate) und 1 zuletzt im Tumorprogress

Therapieergebnisse nach OP + RT:

Ein Langzeitüberlebender mit 108 Monaten nach Operation und adjuvanter Chemotherapie mit DDP und 5-FU im Stadium I. In den übrigen Fällen (3 x Stadium ? und 5 x Stadium IV) wurde keine Kuration erreicht.

2.2.3.5 OP + CT + RT

Patientengruppe n = 12 - 10 Plattenepithel-Ca's
- 1 undifferenziertes Ca
- 1 unklare Histologie

Primäre Therapie-
verfahren:

Versuch der Radikal-
operation (R0-Resektion)
+ adjuvante Anwendung
von CT und RT

Alle 12 Fälle wurden
außerhalb voroperiert und
binnen 3 Monaten zur
Weiterbehandlung im
St. Johannes-Hospital
vorgestellt.

Als CT'S wurden
folgende verwendet:

- 4 x BCMF-Schema
- 8 x DDP + 5-FU

Mediane ÜLZ n = 12	=	12 Monate (2 – 93 Monate)
-----------------------	---	------------------------------

ÜLZ bezogen auf die Tumorhistologie

Histologie n = 12	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Plattenepithel-Ca (n = 10)	15 (3 –93 Monate)
undifferenziertes Ca (n = 1)	2 Monate
?-Histologie (n = 1)	10 Monate

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 12	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 3)	24 (22, 24 und 93 Monate)
Stadium III (n = 2)	11 und 56 Monate
Stadium IV (n = 7)	10 (2 - 18 Monate)

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 12	CR	PR	?
Operation	3	6	3
OP + CT + RT	5	5	2 x Progression

ÜLZ bezogen auf die CT-Schemata

- 8 x DDP + 5-FU + RT Mediane ÜLZ = 15 Monate
- 4 x BCMF + RT Mediane ÜLZ = 7 Monate

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 12):

- 5 x CR (4 x kam es zu Lokalrezidiven, 1 x zu Fernmetastasen), mediane rezidivfreie Zeit = 22 Monate (4, 6, 22, 48 und 63 Monate)
- 7 x keine CR erreicht
- 9 Verstorbene, davon 6 tumorbedingt, 2 unklare Ursache (1 zuletzt Tumorprogress, 1 zuletzt 20 Monate in CR), 1 am BC als Zweitkarzinom
- 2 „lost to follow-up“, beide zuletzt in PR unter Therapie
- 1 lebt am Stichtag mit 93+ Monaten in CR bei Stadium II, wobei dieser nach 63 Monaten ein lokales Rezidiv erlitt und 30 Monate nach Therapie des Lokalrezidives in CR lebt.

Therapieergebnisse nach OP + CT + RT:

Es wurden zwei Langzeitremissionen mit 48 und 63 Monaten rezidivfreier Zeit erreicht; in beiden Fällen kam als CT DDP und 5-FU zur Anwendung im Stadium II und III.

2.2.3.6 CT + OP + (RT bzw. CT)

Patientengruppe n = 15

Primäre Therapie-
verfahren:

- 5 x CT + OP
- 8 x CT + OP + RT
- 2 x CT + OP + CT

Bei allen Fällen handelt es sich um Primärtherapien im St. Johannes-Hospital

Als CT kamen zur Anwendung:

- 2 x DDP + Bleomycin
- 9 x DDP + 5-FU
- 4 x BCMF-Schema

Therapie n = 15	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
CT + OP (n = 5)	14 (4 – 22 Monate)
CT + OP + RT (n = 8)	21,5 (4 – 98 Monate)
CT + OP + CT (n = 2)	11 (9 und 13 Monate)

Med. ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium und die Therapie

n = 15	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium ?
CT + OP (n = 5)	12 (5 und 22 Monate)	15 (14 und 16 Monate)	4 Monate	-
CT + OP + RT (n = 8)	4,5 (4 und 5 Monate)	18,5 (18 und 19 Monate)	61,5 (24, 38, 86, 98 Monate)	-
CT+OP+CT (n = 2)	13 Monate	-	-	9 Monate

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 15	CR	PR	?
nach Chemotherapie (CT*) (n = 15)	4	11	-
nach CT* und Operation (n = 15)	9	4	2
nach CT *+ OP und Bestrahlung (n = 8) oder nach CT*+OP+CT* (n = 2)	6 2	2	-

(* = als CT kamen DDP + Bleo + 5-FU, DDP + 5-FU und BCMF zum Einsatz)

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 15):

- 12 x CR (davon lebt einer am Stichtag nach 36 Monaten CR; 4 erlitten ein Rezidiv (1 x 55 Monate CR, ÜLZ = 98 Monate); einer erkrankte nach 68 Monaten CR an einem Zweit-Ca (ÜLZ = 86 Monate); zwei verstarben unklar in CR; 4 waren „lost to follow-up“ in CR)
- 3 x keine CR erreicht
- 8 Verstorbene, davon 4 tumorbedingt, 1 postoperativ, 2 unklare Ursache (zuletzt in CR), 1 an Zweit-Ca
- 6 „lost to follow-up“, davon 4 zuletzt in CR nach primärer Therapie, einer 43 Monate in CR nach Rezidivtherapie, einer in PR
- 1 lebt am Stichtag seit 36 Monaten in CR

Therapieergebnisse nach CT + OP + RT bzw. CT:

Es sind keine Langzeitremissionen bei der Kombination der Therapiemodalitäten wie CT – OP oder CT – OP – CT erreicht worden.

Bei der Kombination aller drei Therapiemöglichkeiten – OP + RT + CT – konnte in drei von acht Fällen eine Langzeitremission erzielt werden mit 36, 55 und 68 Monaten rezidivfreier Zeit. Es handelte sich um Tumorstadien IV und als CT kam DDP und 5-FU zum Einsatz. Ein Patient erkrankte nach 55 Monaten am Zweit-Ca und war nach 98 Monaten ÜLZ „lost to follow-up“, einer lebt nach 36 Monaten am Stichtag in CR, einer erkrankte nach 68 Monaten an einem Zweit-Ca, woran er nach 18 Monaten verstarb.

2.2.3.7 CT + RT + OP

Patientengruppe n = 6

Primäre Therapie-
verfahren:

Versuch, durch neoadjuvante
Kombination von Chemo-
therapie und Bestrahlung
(GHD = 50 – 60 Gy) eine
Operabilität zu erzielen

Alle 6 Fälle kamen zur
Primärtherapie ins
St. Johannes-Hospital

Als CT wurden verwendet:

- 2 x DDP + 5-FU
- 1 x DDP + Bleomycin
- 2 x MTX + VDN
- 1 x Ifo + VP 16

Mediane ÜLZ n = 6	=	18 Monate (7 – 54 Monate)
----------------------	---	------------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 6	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 1)	54 Monate
Stadium III (n = 2)	18 (16 und 20 Monate)
Stadium IV (n = 2)	17 (7 und 27 Monate)
Stadium ? (n = 1)	16 Monate

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 6	CR	PR	?	Progression
nach Chemotherapie	1	3	2	-
nach CT + Bestrahlung	1	3	1	1
nach CT + RT + Operation	3	-	3	-

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 6):

- 2 x Rezidiv nach CR (1 x lokal, 1 x Fernmetastase, rezidivfreie Zeit = 3 und 9 Monate)
- 1 x „lost to follow-up“ zuletzt seit 43 Monaten in CR
- 3 x keine CR erreicht
- 5 Verstorbene, davon 2 tumorbedingt, 1 postoperativ, 2 unklare Ursache (zuletzt im Tu-Progress)
- 1 „lost to follow-up“ zuletzt in CR seit 43 Monaten; ÜLZ = 54 Monat im Stadium II

Therapieergebnisse nach CT + RT + OP:

Einmal wurde im Stadium II eine Langzeitremission von 43 und mehr Monaten erreicht unter Einsatz von DDP und 5-FU.

2.2.3.8 CT ± RT ohne OP

Patientengruppe n = 73

Primäre Therapie-
verfahren:

Ziel war es, mittels Chemotherapie und Bestrahlung eine CR zu erreichen. Es wurde entsprechend dem Tumorge-schehen reagiert, was eine Vielzahl an unterschiedlichen Vorgehensweisen zur Folge hatte.

Alle primär im St. Johannes-Hospital behandelt.

Man kann diese Gruppe in 3 Untergruppen aufgliedern:

- Chemotherapien mit dem BCMF-Schema als Grundlage (ca. 1979 – 1982), n = 32
- Chemotherapien, auf Cisplatin und 5-FU-Gabe basierend (ab 1983), n = 27
- sonstige Chemotherapien
n = 14

2.2.3.8.1 CT \pm RT (CT = BCMF-Schema)

Patientengruppe

n = 32

- A. 6 x RT + CT*
 - B. 11 x CT* + RT
 - C. 4 x CT* + RT unter DDP
 - D. 2 x CT* – RT – CT* – RT
 - E. 9 x CT* (davon verstarben
5 in den ersten 3 Monaten)
- (* = BCMF-Schema)

Mediane ÜLZ n = 32	=	9 Monate (1 – 30 Monate)
-----------------------	---	-----------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 32	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 1)	15 Monate
Stadium II (n = 1)	9 Monate
Stadium III (n = 12)	7 (1 - 22 Monate)
Stadium IV (n = 13)	9 (1 - 30 Monate)
Stadium ? (n = 5)	10 (6 - 19 Monate)

A. RT + CT

Patientengruppe n = 6

Therapieverfahren: Bestrahlung mit GHD = 50 – 60 Gy und Chemotherapie nach dem BCMF-Schema.

Mediane ÜLZ n = 6	=	9 Monate (7 – 30 Monate)
----------------------	---	-----------------------------

In allen sechs Fällen lag das Manifestationsalter jenseits des 78. Lebensjahres mit einem entsprechend reduzierten Allgemeinzustand.

Drei von den sechs Fällen wurden außerhalb bestrahlt und als Primärversager im St. Johannes-Hospital vorgestellt.
ÜLZ = 7, 8 und 11 Monate

Die anderen drei erhielten im St. Johannes-Hospital aufgrund des fortgeschrittenen Alters oder einem schlechten Allgemeinzustand primär RT und CT.
ÜLZ = 9, 9 und 30 Monate

Es waren folgende Tumorstadien vertreten:

- 1 x Stadium II
- 2 x Stadium III
- 2 x Stadium IV
- 1 x Stadium ?

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 6	PR	Progression	NC
nach RT	1	3	2
nach RT + CT	3	1	2

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 6):

- Es wurde in allen Fällen zu keinem Zeitpunkt eine CR erreicht.
- 4 Verstorbene, davon 3 tumorbedingt, 1 unklare Ursache (zuletzt PR)
- 2 „lost to follow-up“; davon 1 zuletzt Progress und 1 zuletzt PR

Therapieergebnisse nach RT + CT:

In allen 6 Fällen wurde keine Langzeitremission erreicht.

B. CT + RT ± CT

Patientengruppe n = 11

Therapieverfahren: Chemotherapie nach dem BCMF-Schema + anschließender Bestrahlung mit 50 – 60 Gy.
Als Erhaltungstherapie weitere Kurse nach dem BCMF-Schema oder – falls keine CR – Umstellung auf eine andere CT.

Mediane ÜLZ n = 11	=	15 Monate (6 – 26 Monate)
-----------------------	---	------------------------------

In allen 11 Fällen handelte es sich um Primärtherapien des St. Johannes-Hospitals.

Es waren folgende Tumorstadien vertreten:

- 1 x Stadium I
- 3 x Stadium III
- 5 x Stadium IV
- 2 x Stadium ?

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 11	CR	PR	NC	?
nach CT	1	7	2	1
nach CT + RT ± CT	2	6	3	-

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 11):

- Zweimal wurde eine CR erreicht. Beide Patienten entwickelten nach neun Monaten ein Lokal- bzw. ein Lymphknotenrezidiv. ÜLZ = 15 und 26 Monate (1 „lost to follow-up“)
- 10 Verstorbene, davon 7 tumorbedingt, 2 unklare Ursache, 1 Herzinfarkt unter Rezidivtherapie nach 26 Monaten und Rezidiv
- 1 „lost to follow-up“ 9 Monate in CR nach Rezidivtherapie (ÜLZ = 26 Mon. +)

Therapieergebnisse nach CT + RT \pm CT:

Es wurden keine Langzeitremission in allen 11 primär therapierten Patienten erzielt.

C. CT + RT unter DDP

Patientengruppe n = 4

Therapieverfahren: Aufgrund des NC nach einem Kurs BCMF wurde hier BCMF mit einmaliger Gabe von Cisplatin kombiniert + gleichzeitiger Bestrahlung mit 50 – 60 Gy.

Mediane ÜLZ n = 4	=	8 Monate (6, 7, 9 und 14 Monate)
----------------------	---	-------------------------------------

Es waren folgende Tumorstadien vertreten:

- 1 x Stadium III
- 2 x Stadium IV
- 1 x Stadium ?

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 4):

- 3 x Primärversager (2 x NC, 1 x Progress)
- 1 x CR, unklarer Tod ein Monat nach Therapie mit zuletzt CR
- 4 Verstorbene, davon 3 tumorbedingt, 1 unklare Ursache in CR , nach 9 Mon. verstorben

Es waren folgende Tumorstadien vertreten:

- 1 x Stadium II
- 5 x Stadium III
- 3 x Stadium IV

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 9):

- 9 Verstorbene, davon 6 tumorbedingt, 1 Herzinfarkt unter Therapie, 1 Ulcus ventriculi-Blutung, 1 unklar, direkt post-CT

Therapieergebnisse nach CT:

Es wurden keine CR und keine Langzeitremissionen erreicht (1 x PR, 8 x NC).

2.2.3.8.2 CT ± RT (CT = DDP + 5-FU)

Patientengruppe

n = 27

- A. 21 x primär CT und davon 5 x nur CT, 7 x CT + RT, 9 x CT/RT
- B. 4 x simultane Gabe von CT/RT
- C. 2 x mit RT beginnend, dann sequentielle CT

Mediane ÜLZ n = 27	=	9 Monate (1 – 87 Monate)
-----------------------	---	-----------------------------

In drei Fällen handelte es sich um eine externe Primärtherapie, wobei es zur Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital nach 6, 8 und 31 Monaten Latenz zur ED kam. Gründe waren ein Rezidiv sowie zwei Tumorprogressen ohne CR.

ÜLZ nach Erstvorstellung 1, 5 und 5 Monate.

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 27	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 1)	1 Monat
Stadium II (n = 1)	8 Monate
Stadium III (n = 4)	16 (7,14,18 und 19 Monate)
Stadium IV (n = 21)	9 (4 - 87 Monate)

A. CT + RT oder CT + CT/RT oder CT₁ ± CT₂

Patientengruppe n = 21

individuelle

Therapieverfahren: Beginnend mit mehreren Kursen
DDP + 5-FU

Je nach Tumorgeschehen:

- 2 x nur CT und Fortführung der
Therapie bis CR erreicht war

oder

- 7 x bei CR und PR: anschließende
Bestrahlung mit 50 – 60 Gy

oder

- 9 x bei NC: RT (n = 6) oder
simultane Gabe von einem Kurs
DDP + 5-FU und täglicher
Bestrahlung von 2 Gy (n = 3)

oder

- 3 x bei Prog.: Umstellung auf
BCMF-Schema oder
VDN + MTX + 5-FU + Bleomycin

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 21	CR	PR	NC	Prog.
nach CT (n = 21)	2	7	9	3
nach alleiniger CT (n = 5)* oder nach CT+RT (n = 13) oder nach CT+CT/RT (n = 3)	2 5 1	0 4 2	0 0 0	3 4 0

- * = Es gab nur in 2 von 21 Fällen nach alleiniger Chemotherapie eine CR. Es handelte sich um Stadium I und II, beide „lost to follow-up“ nach 1 und 4 Monaten.
Dreimal kam es nach der Chemotherapie mit DDP + 5-FU zum Progress und damit zum sofortigen Umstellen auf eine andere CT. Tumorstadien III und IV: ÜLZ 9, 18 und 21 Monate

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 21):

- 8 CR erreicht, davon
 - entwickelten 3 ein Rezidiv (2 lokal und 1 in den regionären Lymphknoten). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 4 Monate (2, 4 und 27 Monate)
 - entwickelte 1 nach 11 Monaten in CR ein BC als Zweit-Ca und verstarb an diesem (ÜLZ = 19 Monate)
 - lebt 1 am Stichtag seit 76 Monaten in CR (Stadium IV; nach CT-CT/RT)
 - waren 3 „lost to follow-up“ (ÜLZ = 1, 4 und 8 Monate)
- 15 Verstorbene , davon 9 tumorbedingt, 4 unklare Ursache, (zuletzt in PR), 1 BC als Zweit-Ca, 1 Status epilepticus
- 5 „lost to follow-up“ nach 1, 4 und 8 Monaten, davon 3 in CR, 1 in PR, 1 im Progress
- 1 am Stichtag Lebender, ÜLZ = 87+ Monate, seit 76 Monaten in CR (Stadium IV; nach CT-RT/CT)

Therapieergebnisse nach CT + RT oder CT + CT/RT
oder CT₁ ± CT₂:

Zweimal wurde eine Langzeitremission erreicht mit 27 und 76 Monaten CR im Stadium IV, davon lebte einer am Stichtag und einer erlitt nach 27 Monaten ein Rezidiv an dem er verstarb (ÜLZ = 36 Monate).

B. Simultane CT/RT (CT = DDP + 5-FU)

Patientengruppe n = 4

Therapieverfahren: 2 x Cisplatingabe 100 mg/m²
+ 5-Fluorouracil 1000 mg/m² zu
je gleichen Teilen auf 5 Tage verteilt
+ gleichzeitiger Bestrahlung von je
5 x 2 Gy pro Woche bis zur
GHD = 50 – 60 Gy
1 x tägliche Bestrahlung mit Gabe
von DDP
1 x tägliche Bestrahlung mit Gabe
von VDN

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 4):

- 2 Verstorbene tumorbedingt (ÜLZ = 10 und 11 Monate)
- 1 „lost to follow -up“ nach 14 Monaten PR
- 1 CR mit Lokalrezidiv nach 3 Monaten „lost to follow-up“; ÜLZ = 6 Monate

Therapieergebnisse nach CT/RT:

Es wurden keine Langzeitremissionen erreicht.

C. RT + CT

Patientengruppe n = 2

Therapieverfahren: Bevor das Therapieschema mit DDP + 5-FU zum Einsatz kam, haben die Patienten bereits außerhalb eine Bestrahlung mit GHD von 60 Gy erhalten.

Die Vorstellung erfolgte wegen eines Tumorprogresses.

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 2):

- Beide Patienten verstarben tumorbedingt, ohne je eine komplette Remission erreicht zu haben. ÜLZ = 9 und 10 Monate

Therapieergebnisse nach RT + CT:

Es wurden keine Langzeitremissionen erreicht.

2.2.3.8.3 Sonstige Chemotherapien (außer BCMF und DDP + 5-FU)

Patientengruppe n = 14

Therapieverfahren:

- 4 x MTX + VDN
- 3 x DDP + Bleomycin
- 1 x DDP + VP16 + RT
- 1 x DDP + VP16/DDP + 5-FU
alternierend mit RT
- 1 x DDP + CTX + ADM
- 2 x MTX + VDN oder +
Bleomycin

- 1 x Bleomycin + VDN + Thearubicin
- 1 x VP16

Mediane ÜLZ n = 14	=	11 Monate (1 – 29 Monate)
-----------------------	---	------------------------------

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 14):

- 13 x wurde primär keine CR erreicht, danach wurde 3 x durch Umstellung der CT eine CR erreicht (2 x durch Wechsel der CT auf DDP + Bleomycin, 1 x durch MTX + 5-FU + Endoxan). Von den 3 CR entwickelten 2 ein Rezidiv (lokal, Lymphknoten) nach 7 und 9 Monaten. 1 „lost to follow -up“ nach 4 Monaten CR.
- 1 x manifestierte sich ein Primärtumor nach 5 Monaten
- 13 Verstorbene , davon 5 tumorbedingt, 4 unklare Ursache, 3 post CT, 1 Ulcus ventriculi
- 1 ‘lost to follow -up’ 4 Monate CR nach Rezidivtherapie

Therapieergebnisse nach CT:

Es wurden keine Langzeitremissionen nach alleiniger CT erreicht.

2.2.3.9 MMT seit 1986

Patientengruppe n = 53 100 % Plattenepithel-Ca's

Therapieverfahren: Insgesamt 53 Patienten wurden ursprünglich der MMT zugeführt. In allen Fällen erfolgte die Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital und – normale Nierenfunktion vorausgesetzt – ein Einschleusen ins MMT-Konzept.

- 24 (= 45 %) erhielten die komplette MMT
- 17 (= 32 %) erhielten auf Wunsch der Patienten eine Abwandlung der MMT (näheres s. unten)
- 12 (= 23 %) Frühverstorbene (ÜLZ <= 3 Monate)

n = 53	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium ?
Epipharynx	0	0	0	0	0
Oropharynx	0	0	7	16	0
Hypopharynx	0	0	1	5	0
Mundhöhle	0	2	8	13	1

Mediane ÜLZ n = 53	=	14 Monate (1 –77 Monate)
-----------------------	---	-----------------------------

Die Überlebenszeit bezogen auf die Tumorhistologie entspricht ebenfalls 14 Monate, da es sich in 100 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome handelte.

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose

Stadium n = 53	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium I (n = 0)	
Stadium II (n = 2)	23 (12 und 34 Monate)
Stadium III (n = 16)	24 (3 – 68 Monate)
Stadium IV (n = 34)	10 (1 - 77 Monate)
Stadium ? (n = 1)	(26 Monate)

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte (n = 53)

	CR	PR	NC	Prog.	Nicht beurteilbar, weil frühverstorben
nach 1. Teil CT/RT-CT (n = 53)	15	24	1	1	12
nach 1. Teil + OP (n = 32)	27	5	0	0	0
nach 1. Teil + OP + 2. Teil (n = 32) oder nach 1. Teil + 2. Teil ohne OP (n = 9)	30	1	0	1	0
	0	7	0	2	0

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 53):

- 28 % = 15 Patienten lebten am Stichtag in CR,
med. ÜLZ = 25 Monate
- 21 % = 11 „lost to follow-up“
 - 9 zuletzt in CR, med. zensierte ÜLZ 21,5 Monate
(2 – 35 Monate)
 - 2 zuletzt in PR (2 Monate)
- 51 % = 27 Verstorbene (12 Frühverstorbene,
ÜLZ < 3 Monate)
 - 11 x tumorbedingt (7 Frühverstorbene)
 - 5 x unklare Ursache (1 Frühverstorbener; 2 x PR,
1 x Prog, 1 x CR seit 63 Monaten)
 - 2 x Herzinfarkt (1 Frühverstorbener)
 - 1 x Zweit-Ca (Gynäkologischer Tumor)
 - 1 x dekompensierte Leberzirrhose
 - 1 x Lungenembolie
 - 6 x unter CT (3 Frühverstorbene; 3 x Sepsis, 1 x
Peritonitis, 1 x Urämie, 1 x Verbrauchs-
koagulopathie)

Therapieergebnisse nach MMT (n = 53):

In 56,6 % der Fälle wurde eine CR erreicht; in 22,6 % war das Ergebnis nicht beurteilbar, weil die Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn verstarben; 15,1 % befanden sich in PR und 5,7 % waren im Progress.

22,6 % (12) hatten eine Langzeitremission (> 24 Monate CR). Weitere 12 Patienten, die sich am Stichtag in CR befanden, könnten potentiell nach längerer Beobachtung eine Langzeitremission erreichen, so daß die mögliche Langzeitremissionsrate auf 45,2 % ansteigen kann.

2.2.3.9.1 Komplette MMT

Patientengruppe n = 24

Mediane ÜLZ n = 24	=	24 Monate (2 - 77 Monate)
-----------------------	---	------------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 24	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 1)	34 Monate
Stadium III (n = 11)	24 (10 - 65 Monate)
Stadium IV (n = 11)	26 (7 - 77 Monate)
Stadium ? (n = 1)	26 Monate

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Therapieabschnitte

n = 24	CR	PR
1. Teil CT/RT - CT	14	10
2. Teil OP	22	2
3. Teil CT/RT – CT	24	-

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 24):

- Von den 24 Patienten, die die gesamte multimodale Therapie erhalten haben, entwickelten zwei ein ausgedehntes Lokalrezidiv. Die restlichen 22 befanden sich bei der letzten Vorstellung in CR.
- Die Rezidive traten drei und sieben Monate nach Eintritt der kompletten Remission auf. Ein Patient verstarb innerhalb eines Monats an dem Rezidiv. Der andere wurde operiert und befand sich zuletzt, elf Monate postoperativ, in kompletter Remission.
- 2 Verstorbene, davon 1 am Rezidiv (ÜLZ = 10 Monate) und 1 am Herzinfarkt (ÜLZ = 7 Monate), zuletzt in CR
- 9 x „lost to follow -up“ zuletzt 8 in CR, mediane ÜLZ = 23 Monate (2 – 35 Monate), med. rezidivfreie Zeit = 18 Monate; 1 zuletzt in PR, ÜLZ = 2 Monate
- 13 Patienten, die am Stichtag in CR lebten, mediane ÜLZ = 27 Monate (21 – 77 Monate)

Therapieergebnisse nach kompletter MMT:

21 von 24 Patienten befanden sich bei Datenerhebung in CR. Hiervon lebten 10 bereits in Langzeitremission, d. h. > 24 Monate in CR, die anderen 11 hatten die 24 Monate am Stichtag noch nicht erreicht (7 Fälle) oder waren „lost to follow-up“ in CR (4 Fälle). Die rezidivfreie Zeit der 11 Fälle umfasst 10 bis 72 Monate, die mediane rezidivfreie Zeit beträgt 21,5+ Monate.

2.2.3.9.2 Modifizierte MMT

Durch Patientenablehnung verursachte Abwandlung des Therapiekonzeptes.

Patientengruppe n = 17

Therapieverfahren: 8 Patienten mit OP:

- 3 CT/RT – CT – OP – CT/RT
- 3 CT/RT – CT – OP – RT
- 1 CT/RT – CT – OP – CT
- 1 CT/RT – OP – RT

9 Patienten ohne OP:

- 4 CT/RT – CT – CT/RT – CT
- 4 CT/RT – CT – RT bzw. CT
- 1 CT/RT – CT

Mediane ÜLZ n = 17	=	12 Monate (2 –68 Monate)
-----------------------	---	-----------------------------

ÜLZ bezogen auf das Tumorstadium

Stadium n = 17	Mediane ÜLZ (absolute ÜLZ)
Stadium II (n = 1)	12 Monate
Stadium III (n = 3)	24 (13, 24 und 68 Monate)
Stadium IV (n = 13)	10 (2 – 35 Monate)

Behandlungsergebnisse bezogen auf die einzelnen Teile der multimodalen Therapie

n = 17	CR	PR	NC	Progress
1. Teil = CT/RT – CT (n = 17)	1	14	1	1
nach 1. Teil + OP (n = 8)	5	3	-	-
nach CT/RT anschließend OP (n = 3)	3	-	-	-
nach 1. Teil + OP + RT oder CT (n = 5)	3	1	-	1
oder nach 1. Teil + CT/RT – CT (n = 5)	-	4	-	1
nach 1. Teil + RT oder CT (n = 4)	-	3	-	1

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen
(n = 17):

- Nur 6 Patienten waren nach Therapieschluß in CR, wobei alle eine Operation durchlaufen haben. Von diesen entwickelten zwei nach 3 und 8 Monaten ein Rezidiv. Einmal wurde nachreseziert und der Patient lebte zum Stichtag seit 13 Monaten in CR (24 Monaten nach ED). Der zweite Patient verstarb innerhalb von 2 Monaten an seinem Rezidiv.
- 6 x CR
 - 2 Überlebende (ÜLZ nach ED = 24 und 26 Monate)
 - 4 Tote (1 x am Rezidiv; 1 x Urämie als Chemotherapiefolge nach 5 Monaten; 1 x Gynäkologischen Tumor (7 Monate in CR); 1 x unklare Ursache, Patient lebte seit 63 Monaten in CR)
- 2 „lost to follow-up“ (zuletzt 1 Patient mit 2 Monaten PR, 1 Patient mit einer ÜLZ von 35 Monaten und 27 Monaten CR nach Rezidiv)
- 2 am Stichtag lebende (ÜLZ = 24 und 26 Monate; CR seit 13 und 24 Monaten)
- 13 Verstorbene:
 - 4 x unklare Ursache (2 zuletzt in PR, 1 zuletzt 63 Monate in CR, 1 zuletzt in Progress)
 - 3 x tumorbedingt
 - 1 x dekompensierte Leber-Ci
 - 1 x gynäkologischer Tumor (CR im HNO-Bereich)
 - 3 x unter CT (1 x Urämie, 1 x Sepsis, 1 x Peritonitis)
 - 1 x Lungenembolie

Therapieergebnisse nach modifizierter MMT:

Am Stichtag lebten 2 Patienten mit einer CR von 13 und 24 Monaten, 1 Patient war „lost to follow-up“ mit 27 Monaten CR nach Rezidiv und 1 Patient war bereits verstorben nach einer CR von 63 Monaten. Es wurden 2 Langzeitremissionen, > 24 Monate CR, erreicht.

2.2.3.9.3 Frühverstorbene (ÜLZ < = 3 Monate)

Patientengruppe	n = 12
Stadienverteilung	Stadium III = 2
	Stadium IV = 10

Krankheitsverläufe, Rezidivvorkommen, Todesursachen (n = 12):

Alle 12 Patienten erreichten nie eine CR und verstarben innerhalb von 3 Monaten, davon:

- 7 x tumorbedingt während der Therapie
- 1 x Herzinfarkt
- 1 x unklare Ursache nach 2 Monaten
- 3 x unter CT (2 x Sepsis,
1 x Verbrauchskoagulopathie)

2.2.3.9.4 Zusammenfassung (n = 53)

n = 53	CR nach Therapie	CR am Stichtag	LZ-Remissionen am Stichtag
Komplette Therapie (n = 24) 45,2 %	24 (100 %)	21 (87,5 %)	10 (41,7 %)
Modifizierte Therapie (n = 17) 32,1 %	6 (35,3 %)	4 (23,5 %)	3 (17,6 %)
Frühverstorbene (n = 12) 22,6 %	0	0	0
Insgesamt	30 (56,6 %)	25 (47,2 %)	13 (24,5 %)

Von 53 Patienten, die einer multimodalen Therapie zugeführt wurden, lebten zur Zeit des Stichtages, bzw. der letzten Kontrolluntersuchung, noch 26 (49 %); 27 Patienten (51 %) waren verstorben.

- 24 Patienten (45,3 %) befanden sich in CR und hatten somit eine gute Chance für eine Kuration.
- 2 Patienten (3,7 %) lebten in PR, hatten also noch aktives Tumorwachstum und waren somit nicht geheilt.
- 13 Patienten (24,5 %) waren verstorben; die Todesursache war aber nicht der Tumor.
5 Patienten davon (9,4 %) sind den Frühtodesfällen zuzurechnen;
8 Patienten (15,1 %) starben im Beobachtungszeitraum.
- 14 Patienten (26,4 %) sind wahrscheinlich tumorbedingt verstorben.

Von den 13 Patienten, die nicht an ihrem HNO-Tumor verstarben, sind 11 (20,8 %) mittelbar oder unmittelbar an den Therapiefolgen verstorben: 3 an Herz-/Kreislauf-Komplikationen (2 Herzinfarkte, 1 Lungenembolie), 1 an einer dekompensierten Leberzirrhose, 1 unter unklaren Umständen während der Therapie, 6 an infektiösen Komplikationen (4 Sepsen, 1 Peritonitis, 1 Verbrauchskoagulopathie), 2 Patienten (3,8 %) sind nicht im Zusammenhang mit Therapiefolgen verstorben (1 Sekundärtumor, 1 nach 63 Monaten CR an unbekannter Ursache).

2.2.4 Zusammenfassung (n = 222)

- A) 8 Nachsorge-Patienten
- B) 25 Patienten mit Rezidivtherapie
- C) 189 Patienten mit Primärtherapie

A) Nachsorge-Patienten (n = 8)

Therapie außerhalb	Anzahl	Zahl der Langzeitremissionen	CR in Monaten (absolut)	Tumorstadium
Operation	4	2	27,49	Stadium II Stadium ?
RT	1	0	4	Stadium IV
OP + RT	3	1	68	Stadium ?

Im Kollektiv der Nachsorgepatienten zeigen sich nur 3 Langzeitremissionen in undefiniertem Stadium und Stadium II.

5 Patienten erlitten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv, ein Zweit-Ca oder waren „lost to follow-up“.

B) Rezidivtherapie (n = 25)

Therapie außerhalb	Anzahl	Mediane ÜLZ	Zahl der Langzeit-Remissionen nach Rezidivtherapie	med. ÜLZ nach Rezidivtherapie
Operation	8	25 Monate	0	6,5 Monate
RT	2	6 und 18 Monate	0	1 und 5 Monate
OP + RT	15	27,5 Monate	0	13 Monate

Mit der Rezidivtherapie sind keine Kurationen erzielt worden.

C) Primärtherapie (n = 189)

Therapie	Anzahl	mediane ÜLZ (Monate)	CR nach Therapie	LZ-CR	LZ-CR in Monaten (Stadium) am Stichtag
RT	11	6	2	0	0
OP + RT	10	16	0	0	0
OP + CT	9	11	4	1	108 (Stadium I)
OP + CT + RT	12	12	5	0	0
CT + OP	5	14	4	0	0
CT + OP + RT	8	21,5	6	3	36, 55, 68 Mon. (3 x Stadium IV)
CT + OP + CT	2	11	2	0	0
CT + RT + OP	6	18	3	1	43 (Stadium II)
CT + RT	73	10	3 BCMF 8 DDP	2 DDP	27 und 76 Mon. (2 x Stadium IV)
MMT	53	14	30	10 kpl. MMT 2 mod. MMT	24 – 72+ 26+ - 63 (1 x Stadium II 5 x Stadium III 5 x Stadium IV 1 x Stadium ?)

Remissions- und Langzeitremissionsrate in Abhängigkeit von der Zahl der Therapiemodalitäten:

Zahl der Therapiemodalitäten	n	ST I	ST II	ST III	ST IV	ST ?	CR nach Primärtherapie	LZ-Remission
1 Modalität RT	11	0	2	2	6	1	2 (18,2 %)	0
2 Modalitäten z. B. OP + RT oder OP + CT oder RT + CT	99	4	6	23	54	12	21 (21,2 %)	3 (3 %)
3 Modalitäten außer MMT	26	0	6	6	13	1	14 (53,8 %)	4 (15,4 %)
MMT	53	0	2	16	34	1	30 (56,6 %)	12 (22,6 %) bzw. 24 (45,2 %)

Vergleicht man die einzelnen Patientengruppen der Tabelle miteinander, die nach unterschiedlichen Therapiemodalitäten behandelt wurden, so ist das nur mit einer gewissen Einschränkung möglich, da die Patientengruppen nicht in einer randomisierten Studie untersucht wurden. Dennoch zeigt die Tabelle, daß bei einem Patientenkollektiv mit sehr ungünstiger Prognose (fortgeschrittenes Tumorstadium), die Anwendung von drei Therapiemodalitäten (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) die besten Ergebnisse erbrachte.

Es ist hervorzuheben, daß insbesondere die Therapie, entsprechend dem interdisziplinären Duisburger multimodalen Konzept, die höchste Zahl der kompletten Remissionen und Langzeitremissionen erbracht hat.

3. Diskussion

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Geschlechterverteilung

Viele verschiedene Studien, vor allem in den USA, haben gezeigt, dass im Kollektiv der Kopf-Hals-Tumoren der männliche Patientenanteil überwiegt. So werden in der Literatur Verhältnisangaben von 3 : 1 bis 4 : 1 Männer zu Frauen angegeben (83). Dies bestätigt sich auch bei unserem Patientengut:

Männer : Frauen = 4 : 1

Ursache dafür ist zweifellos ein erhöhter Nikotin- und Alkoholkonsum bei Männern. Im Zuge der Emanzipation mit Legitimation dieser Genussmittel, auch in der weiblichen Bevölkerung, ist im Laufe der Jahre ein Anstieg der Frauen im Erkrankungsgut zu verzeichnen gewesen. So zeigt eine epidemiologische Studie von J. Chen, dass in Connecticut/USA in den Jahren 1935 bis 1986 der Anstieg von Mundhöhlentumoren in der weiblichen Bevölkerung größer war als bei der männlichen. In den genannten fünfzig Jahren änderte sich das Verhältnis der Erkrankungen von 9,8 : 1 auf 2,6 : 1, jeweils Männer : Frauen (16).

3.1.2 Altersverteilung

In bezug auf die Altersverteilung bei Diagnosestellung zeigt sich in unserem Patientengut ein Manifestationsgipfel in der fünften Lebensdekade, wobei insgesamt 92 % aller Erstdiagnosen nach dem 40. Lebensjahr erfolgten. Dies entspricht auch den Literaturangaben (66, 83, 194).

3.1.3 Tumorlokalisation

Die Verteilung der Tumorlokalisation mit 4 % Nasennebenhöhlen-, 15,8 % Larynx-, 22,2 % Mundhöhlen-, 5,8 % Epipharynx-, 34,7 % Oropharynx-, 11,3 % Hypopharynx- und 4,8 % Speicheldrüsentumoren divergiert zu den in der Literatur angegebenen, wobei in der Literatur die Larynx- und Mundhöhlenkarzinome mit 75 % die Mehrzahl aller Kopf-Hals-Tumoren ausmachen (11, 66). Grund dafür ist zweifellos die spezielle Patientenauswahl bei der Einweisung in unsere Klinik (vor allem fortgeschrittene Fälle). Da die lokoregionären Therapiestrategien wie Operation und Bestrahlung bei frühen Stadien des Larynx- und Mundhöhlenkarzinoms nach wie vor befriedigende Therapieergebnisse erzielen und sie aufgrund der frühen klinischen Symptomatik z. B. Heiserkeit auch früher diagnostiziert werden als andere Entitäten, werden diese Fälle nicht vorgestellt.

3.1.4 Manifestationsalter

Als Erkrankungsgipfel bei Tumoren des Larynx, des Oropharynx und der Mundhöhle wird in der Literatur das 60. Lebensjahr benannt (11, 66). Dies trifft auch auf unser Patientenkollektiv zu:

- Larynx 60. – 70. Lebensjahr
- Mundhöhle 50. – 60. Lebensjahr
- Epipharynx 40. – 50. Lebensjahr
- Oropharynx 50. – 60. Lebensjahr
- Hypopharynx 40. – 60. Lebensjahr

3.1.5 Histologieverteilung

Mit 81 % Plattenepithelkarzinomen zeigt unser Kollektiv, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, das eindeutige Überwiegen dieses Karzinomtyps im Kopf-Hals-Bereich (11, 66).

3.1.6 Tumorstadium bei Erstmanifestation

Verschiedene Studien zeigen ein Überwiegen der weit fortgeschrittenen Stadien der Kopf-Hals-Tumoren bei Erstdiagnose. So beziehen sich H. Pinto und C. Jacobs 1990 auf folgende Zahlen für die USA (72):

Stadium I + II	40 %
Stadium III + IV	60 %

Bei unserem Patientenkollektiv fand sich eine andere Verteilung:

Stadium I + II	< 16 %
Stadium III	30 %
Stadium IV	54 %

Es wurden vorwiegend Patienten mit schlechter Prognose vorgestellt, entweder in fortgeschrittenem Tumorstadium, mit primärer Therapieresistenz oder Rezidiv. Dieses muß bei der Beurteilung der Therapieergebnisse beachtet werden.

3.1.7 Risikofaktoren

Bei der Auswertung der Risikofaktoren fanden sich zwar nur in 80 % der Fälle verwertbare Angaben in den Unterlagen, die aber den Literaturdaten entsprechen:

72 % Raucher, davon	34 % Nikotin und Alkohol
	24 % nur Nikotin
	10 % früher Nikotin und Alkohol
	4 % Ex-Raucher

8 % Nichtraucher

20 % keine verwertbaren Angaben

So beschreibt im Vergleich M. Spitz in ihrer Studie eine Raucherprävalenz von 89 % im männlichen und eine von 83 % im weiblichen Kollektiv (89). Bezogen auf das Gesamtkollektiv der auswertbaren Patientendaten finden sich 86,5 % Raucher und 13,5 % Nichtraucher. Trotz unterschiedlicher Prozentzahlen stimmt die Tendenz des Überwiegens von Rauchern im Kollektiv überein. Auch das signifikante gemeinsame Auftreten von Alkohol und Nikotin im Kollektiv der Kopf-Hals-Tumoren mit 46 % zeigt keine prozentuale, jedoch eine tendenzielle Übereinstimmung mit den Literaturangaben (89).

3.1.8 Zweitkarzinome

In unserem Patientenkollektiv traten während der Beobachtungszeit in 7,5 % der Fälle Zweitkarzinome auf (21 von 281), wobei 57 % im oberen Atemwegstrakt zu finden waren: 9 Bronchialkarzinome sowie 3 weitere Kopf-Hals-Tumoren.

Dieses würde der von Slaughter bereits 1953 postulierten Hypothese der „Feldkanzeration“ entsprechen (82). Vielfach wurde das Zusammentreffen von mehreren Primärtumoren des oberen Atemwegstraktes in der Literatur beschrieben, welches der wiederholten Inhalation von karzinogenen Stoffen und deren Wirkung auf die gesamte Schleimhaut im Respirationstrakt zuzuschreiben ist. Während das Risiko der Entstehung des Lokalrezidives mit der Zeit der Nikotinkarenz sinkt, besteht ein gleichbleibendes Risiko während der Dauer von acht Jahren zur Entwicklung eines Zweittumors. Bei früh diagnostizierten und erfolgreich therapierten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beträgt das lebenslange Risiko für ein Zweitkarzinom 20 – 40 % (66, 69).

3.2 Nasennebenhöhlen

In den der Studie zugrunde liegenden 14 Jahren wurden insgesamt elf Patienten mit einem Tumor der Nasennebenhöhlen im St. Johannes-Hospital vorstellig, ein sehr geringer Anteil in bezug auf das Gesamtkollektiv von 328 Patienten. Dies stimmt jedoch mit den Literaturangaben tendenziell überein (66).

Von elf Patienten schied ein Fall aus der Analyse aus, weil kaum verwertbare Daten zu eruieren waren. Bei den verbleibenden zehn Fällen handelte es sich um weit fortgeschrittene Tumorleiden (Stadium III und IV), wobei zwei Patienten außerhalb anbehandelt wurden. Die im St. Johannes-Hospital primär zur Anwendung kommenden Chemotherapien konnten keine Langzeitremissionen erzielen, auch nicht in Kombination mit der Bestrahlung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren alle Patienten bereits verstorben oder befanden sich zuletzt im Tumorprogress. Nur zwei von zehn überschritten mit ihrer Überlebenszeit die fünf Jahre (das entspricht ca. 20 %).

In der Studie von St. Pierre und Baker werden 5-Jahre-Überlebensraten der Stadien III und IV von 20 und 29 % angegeben, wobei sich ihre Daten lediglich auf die konventionellen Therapieverfahren beziehen (90). Die 5-Jahre-Überlebensrate für alleinige Bestrahlung betrug 16 %, für alleinige OP 20 % und für deren Kombination 58 % (66). Ähnliches beschrieben auch Isaacs und Amendola mit Mitarbeitern, so daß sich bei den konventionellen Therapieverfahren folgende 5-Jahre-Überlebensraten ergaben (5, 44):

60 – 70 %	bei Stadium I und II
30 – 40 %	bei Stadium III und IV

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patienten, unabhängig von den angewandten Therapien, in bezug auf das Stadium bei Erstdiagnose, so zeigt sich eine geringere Überlebenszeit für fortgeschrittene Tumoren mit 13,5 Monaten gegenüber 37 Monaten bei frühen Stadien. Dies spiegelt tendenziell das schlechte Ansprechen großer Tumormassen auf jegliche Therapie wider.

Ähnliches würde man von der Überlebenszeit bezogen auf die Tumorhistologie erwarten, wobei sich hier die vielfach in der Literatur beschriebene verbesserte Therapieansprechrates bei differenzierten Tumoren umzukehren scheint. Somit zeigen die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten gegenüber den Patienten mit undifferenzierten Karzinomen mit 33,5 Monaten. Setzt man jedoch Histologie und Tumorstadium in Relation, so fällt auf, dass die Gruppe der undifferenzierten Karzinome immer im Tumorstadium III war. Dieses könnte sich aus dem raschen Wachstum der undifferenzierten Karzinome und der damit schnelleren klinischen Beschwerdesymptomatik erklären.

Die neoadjuvanten Ansätze mit Mono- und Polychemotherapie sowie deren Kombination mit einer lokalen Bestrahlung, die im St. Johannes-Hospital zur Anwendung kamen, zeigen mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten und einer Gesamtmortalität von 75 % keine Langzeiterfolge. Alle Patienten erlitten ein Rezidiv mit einer medianen rezidivfreien Zeit von zehn Monaten oder erlangten gar keine komplette Remission.

Diese Daten mit einer Tumorletalität von 83 % lassen sich mit der in der Literatur beschriebenen schlechten Prognose dieser Tumoren vergleichen. Hierbei bezog man sich allein auf konventionelle Therapiestrategien, wobei nur 20 % der Patienten die 5-Jahresgrenze überschritten. Zu klären bliebe jedoch, ob ein multimodales Vorgehen mit Kombination aller drei Therapiearten – Operation, Radio- und Chemotherapie – die Überlebensrate der Patienten mit Nasennebenhöhilentumoren zu erhöhen vermag.

3.3 Larynx

In dem Beobachtungszeitraum von nahezu 14 Jahren stellten sich insgesamt nur 49 Patienten mit einem Larynxkarzinom im St. Johannes-Hospital vor. Die Gründe der Vorstellung verteilten sich wie folgt:

- 30 Vorstellungen zur Rezidivtherapie
- 3 Vorstellungen zur Nachsorge
- 3 Vorstellungen zur adjuvanten Weiterbehandlung
- 13 Vorstellungen zur Primärtherapie

Gründe für dieses im Vergleich mit der Literatur ungleichen Verteilungsmuster finden sich in der Kurabilität der Larynxkarzinome durch die konventionellen Therapien wie Bestrahlung und Operation sowie deren Kombination in frühen Tumorstadien. Wie bereits erwähnt, ist das St. Johannes-Hospital als internistisch-onkologische Klinik auf Zuweisungen angewiesen, so daß die Vorstellungen überwiegend im fortgeschrittenen Stadium oder zur Rezidivtherapie erfolgten.

Es wurden folgende Heilungsraten nach einer alleinigen Bestrahlungstherapie in der Literatur beschrieben (30, 33, 76, 106):

Stadium I	95 – 98 %
Stadium II	85 %
Stadium III	70 %
Stadium IV	20 %

Bei den Tumoren im Stadium IV konnte die Heilungsrate durch eine Kombination von Operation und postoperativer Bestrahlung von 20 % auf 42 % erhöht werden (32).

Dies entspricht auch unseren Beobachtungen. In dem Kollektiv der primär Operierten und zum Teil Nachbestrahlten (n = 28) gelten 3 als nach primärer Therapie geheilt mit Überlebenszeiten von 99, 96 und 126 Monaten. Dieses entspricht einem Prozentsatz von 11 %, wobei es sich zweimal um Stadium I und einmal um Stadium II handelte.

Mit steigendem Tumorstadium sinkt die mediane Überlebenszeit im Kollektiv der konventionellen Therapieansätze, was bereits vielfach in der Literatur beschrieben wurde (66). Unsere klinikbezogenen Daten zeigen weiter, dass bei Stadium III und IV durch die konventionelle Therapie keine Heilung erzielt wurde; es kam in 100 % der Fälle zum Rezidiv.

- Nach Radikaloperation zeigt sich eine mediane rezidivfreie Zeit von vier Monaten (1 – 39 Monate)
- Nach OP und adjuvanter Bestrahlung beträgt die mediane rezidivfreie Zeit in unserem Kollektiv elf Monate (5 – 67 Monate)

Obwohl die mediane Überlebenszeit nach Operation mit 52 Monaten und nach Operation und Bestrahlung mit 25,5 Monaten einen deutlichen Vorteil der alleinigen Operation zu dokumentieren scheint, zeigt ein Vergleich der medianen rezidivfreien Zeit einen Profit in der Kombination beider Therapien. Das Lokalrezidiv tritt wesentlich später auf bei adjuvant bestrahlten Patienten als bei ausschließlich Operierten oder Strahlentherapierten, verhindert jedoch das Auftreten als solches nicht.

So zeigte bereits Fletcher in seiner Studie, dass eine postoperative Strahlentherapie von 50 Gy in der Lage ist, Tumorreste im Operationsrandbereich zu eliminieren (31).

Die Erklärung für die zur Literatur divergenten medianen Überlebenszeiten liegen in den unterschiedlichen Gruppengrößen und dem Überwiegen der Stadien III und IV innerhalb der Gruppe von OP und Bestrahlung.

In insgesamt 67 % der Fälle erfolgte im Kollektiv der Larynx-Ca-Patienten die Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital nach bereits erfolgter Primärtherapie. Betrachtet man die mediane Dauer zwischen Erstvorstellung/Rezidiv und Tod des Patienten scheinen die primär operierten Patienten mit 9,5 Monaten (s. Seite 63) deutlich mehr von den Rezidivchemotherapien zu profitieren als die adjuvant nachbestrahlten Patienten mit nur 6 Monaten (s. Seite 66). Die primär radiotherapierten Patienten fallen hier komplett aus dem Rahmen, da alle innerhalb eines Monats nach Erstvorstellung im St. Johannes-Hospital verstarben.

Die Gruppe der postoperativ synchron radio-chemotherapierten Patienten beträgt nur drei Patienten, so daß deren Daten kaum vergleichbar sind, obwohl deren mediane Überlebenszeit sich mit den postoperativ adjuvant bestrahlten Patienten vergleichen lässt.

Da sicher auch aus historischen Gründen zunächst die konventionellen Therapieverfahren Anwendung fanden, erfolgte oft erst mit Therapieversagen die Vorstellung im St. Johannes-Hospital zwecks Chemotherapie. Somit erklärt sich der verschwindend geringe Anteil von ca. 27 % (13 von 48) der Patienten, die zur Primärtherapie im St. Johannes-Hospital vorgestellt wurden, hinzu kommen drei Patienten, die postoperativ eine adjuvante Therapie erhielten.

Behandlungsergebnisse bei primärer Therapie

n = 16	Stadium	CR	PR	NC	Rezidiv	ÜLZ
OP + CT + RT n = 3	St. III = 1 St. IV = 2	2	-	1	-	9, 25, 38
CT + OP + RT n = 2	St. III = 1 St. IV = 1	1	1	-	-	19, 84
CT + RT n = 9	St. III = 1 St. IV = 7 St. ? = 1	-	-	9	-	5 (med)
MMT n = 2	St. IV = 2	-	2	-	-	2, 17

Aufgrund der sehr kleinen Gruppen lassen sich hier kaum verwert- oder mit der Literatur vergleichbare Aussagen finden.

Ohne vorausgegangene OP fällt ein fehlendes Ansprechen auf die CT auf. Auffallend ist der hohe Anteil von 75 % an Stadium IV- und 19 % an Stadium III-Patienten.

Es finden sich keine Langzeitremissionen bei adjuvantem oder neoadjuvantem Einsatz von Chemo- und/oder Radiotherapie. Auch bei zwei multimodalen Ansätze wurde keine Langzeitremission erreicht.

3.4 Mundhöhle und Pharynxbereich (Epi-, Oro- und Hypopharynx)

In unserem Patientenkollektiv stellt die Gruppe der epithelialen Tumoren des Mundhöhlen- und Pharynxbereiches die absolute Mehrheit mit mehr als 2/3 der Patienten dar. Aufgrund der hohen Fallzahl spiegelt sich in dieser Gruppe die bereits im allgemeinen Teil beschriebene Vielfalt der Therapieansätze im Wandel der Zeit wider. Somit ergeben sich viele Einzelgruppen mit geringer Patientenzahl, die gesondert betrachtet werden müssen. Erst mit den ersten Veröffentlichungen der Kish-Studie zu Beginn der 80er Jahre setzte sich auch im St. Johannes-Hospital ein einheitliches Vorgehen in bezug auf die Therapie von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in Form der multimodalen Therapie mit folgendem Vorgehen durch:

1. präoperative Kurse CT und RT
2. Versuch der R0-Resektion
3. postoperative Kurse CT und RT

Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre setzte sich diese multimodale Vorgehensweise im Raum Duisburg durch. Nahezu jeder Patient, dessen Einverständnis vorausgesetzt, mit einem fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor wurde entsprechend therapiert.

3.4.1 Konventionelle Therapien

Insgesamt wurden 54 Patienten (24 % der Fälle) konventionell mit Operation und/oder Bestrahlung behandelt.

3.4.1.1 Operation oder Bestrahlung (2.2.3.1 und 2.2.3.2)

5 % aller Patienten (12 von 222) wurden primär einer Operation zugeführt, wobei die Vorstellung im St. Johannes-Hospital achtmal zwecks Rezidivtherapie und viermal zwecks Nachsorge erfolgte. Die mediane Überlebenszeit betrug 25,5 Monate, wobei nur zwei Patienten (= 17 %) die 5-Jahresgrenze überschritten.

Bei einem Patienten handelte es sich um ein Stadium IV, was die in der Literatur beschriebene seltene 1–2 %-ige Heilungschance durch alleinige konventionelle Therapie für Stadium III und IV bestätigt (66).

Nur in vier von zwölf Fällen konnte durch die alleinige OP eine Tumorfreiheit erzielt werden, wobei es sich um Tumorstadien I und II handelte. Für die insgesamt fünf Patienten mit Stadium I oder II bedeutet dieses eine 80 %-ige lokale Tumorkontrolle vergleichbar der Literatur (83).

Die Gesamtmortalität betrug 83 %, wobei sich die Tumorletalität auf 40 % belief. Alle Patienten sind nicht im St. Johannes-Hospital primärtherapiert worden.

14 von 222 Patienten wurden primär nur bestrahlt, wobei es sich in allen Fällen um palliative Therapieansätze gehandelt hatte.

Die mediane Überlebenszeit mit sechs Monaten ist somit kaum vergleichbar mit derjenigen von 25,5 Monaten nach alleiniger Operation.

Die bei Chu und Fletcher 1973, Johnson und Leipzig 1980, Decroix und Ghossein 1981 sowie Wendt und

Peters 1990 beschriebenen vergleichbaren Therapieergebnisse bei T 1- und T 2- Tumoren nach alleiniger Operation oder Bestrahlung können in unserer Studie nicht nachvollzogen werden, da die Bestrahlungsgruppe überwiegend die Stadien III und IV enthält (1, 24, 48, 107). Diese unausgeglichene Verteilung liegt wiederum an dem Zuweisungsmodus zur Medizinischen Klinik II des St. Johannes-Hospitals. Patienten mit Tumorstadien I oder II, die durch eine auswärtige OP oder RT in CR gelangen, hatten keinen Grund, sich im St. Johannes-Hospital vorzustellen, so daß ihr Anteil gering blieb. Die beschriebenen Daten mit sehr geringen Versagerquoten der lokalen CR nach alleiniger Bestrahlung im T 1- und T 2-Stadium konnten bei dieser Studie nicht bestätigt werden (17). Die folgende Tabelle bezieht sich auf die erhobenen Daten von Chu und Fletcher und zeigt, dass die Therapieversagerquote mit steigender Tumorgroße zunimmt (17). Dieses erklärt auch die Suche nach anderen Therapiemodalitäten vor allem für T 3- und T4-Tumoren.

Vergleicht man die mediane Überlebenszeit der strahlentherapierten Patienten, so fällt ebenfalls eine Abnahme der Überlebenszeit mit steigendem Tumorstadium auf.

	Mundhöhle	Oropharynx	Zungengrund	Gesamt
T 1	3/52 = 6 %	1/49 = 2 %	3/32 = 9 %	7/133 = 5 %
T 2	17/100 = 17 %	9/77 = 12 %	14/49 = 29 %	40/226 = 18 %
T 3	27/66 = 41 %	14/60 = 23 %	14/64 = 22 %	55/190 = 29 %
T 4	20/30 = 67 %	19/24 = 79 %	14/29 = 48 %	53/83 = 64 %

Tab.: 3.1.: Zusammenfassende Tabelle nach den Daten von Chu und Fletcher 1973 mit Zahl der Versager einer lokalen Tumorkontrolle unter Bestrahlung auf gesamt bestrahlte Patienten (17)

Die Mortalität der bestrahlten Patienten in unserer retrospektiven Auswertung beträgt 79 % mit einer Tumorletalität von 54 %.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass weder die Operation noch die Bestrahlung alleine eine langfristige Tumorfreiheit in den Stadien III und IV erzielten. Von den 26 Patienten bekamen insgesamt 10 ein Rezidiv (39 %), 11 (42 %) sprachen nicht auf die eingeleitete Therapie an und nur 5 (19 %) erlangten eine CR, blieben dann der weiteren Nachsorge fern (= 2) oder verstarben in CR innerhalb der nächsten 5 Jahre (= 3). Somit ergibt sich eine Langzeitremissionsrate von nur 19 %. Auch hierbei muß die ungünstige Prognose der zugewiesenen Patienten berücksichtigt werden.

3.4.1.2 Operation und adjuvante Bestrahlung (2.2.3.3)

Insgesamt finden wir 28 mal eine postoperative Bestrahlungstherapie, d. h. in 13 % der Fälle.

Davon erhielten 37 % (= 11) eine postoperative Bestrahlung im St. Johannes-Hospital, wobei durch die vorangegangene Operation in keinem der Fälle eine Tumorfreiheit erzielt worden war. Die mediane Überlebenszeit dieses Kollektivs betrug 16 Monate.

Die mediane Überlebenszeit der 17 Patienten, die sich nach OP und RT zur Nachsorge oder Rezidivtherapie im St. Johannes-Hospital vorstellten, war mit 28 Monaten deutlich länger.

Betrachtet man alle Patienten dieser Gruppe nur in Hinblick auf ihre primäre Tumorthherapie, so zeigt die Operation eine CR-Rate von 37 %, die durch die anschließende Bestrahlung auf 96 % angehoben werden konnte. Die errechneten CR-Rate von 96 % bezieht sich auf das Ergebnis der Primärtherapie.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es zum Teil zu Rezidiven, so daß die CR-Rate auf insgesamt nur noch 15 % sinkt, d. h. insgesamt in 4 von 28 Fällen ist eine CR mit Langzeitremission ohne Rezidivaufkommen dokumentiert. Dieses würde einer Versagerquote von 85 %, bei einem Patientengut mit ungünstiger Prognose, entsprechen. 1 x wurde eine Langzeitremission nach OP + RT mit einer CR von 68 Monaten bei einem Zylindrom erreicht.

Looser beschrieb eine 71 %-ige Versagerquote der lokalen Tumorkontrolle bei adjuvant bestrahlten R1-Resezierten (55).

Die Mortalität in dieser Gruppe postoperativ bestrahlter Patienten betrug 64 %, wobei die Tumortalität 67 – 94 % betrug.

3.4.2 Adjuvante Chemotherapie- und Radiotherapiemodalitäten (2.2.3.4 und 2.2.3.5)

Aufgrund der wenig befriedigenden Ergebnisse beim Einsatz der konventionellen Therapien bei Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium wurden Versuche mit adjuvanter Chemotherapie (CT) oder in Kombination der CT mit Bestrahlung gestartet. Die Vielzahl der verschiedenen Therapiemodalitäten zeigt die bestehende Unzufriedenheit über die Ergebnisse und die weitere Suche nach einer besseren Therapiestrategie.

In unserer retrospektiven Auswertung fanden sich insgesamt 21 Fälle eines adjuvanten Chemotherapieansatzes; das sind lediglich 9,5 % aller Patienten. Die Vorstellungen im St. Johannes-Hospital erfolgten jeweils erst nach auswärtiger Operation zu weiteren Therapie.

In 4 von diesen 21 Fällen wurde durch die OP eine klinische CR erreicht (19 %). Durch adjuvante Chemotherapie (9 Fälle) oder adjuvante Chemotherapie und Bestrahlung (12 Fälle) stieg die CR-Rate auf 33 % direkt nach der Operation an.

Langzeitremission wurde nur einmal erreicht, wobei es sich um ein Tumorstadium I handelte. Ein Patient mit initialem Stadium II rezidierte unter der adjuvanten Therapie, blieb jedoch nach erfolgreicher Rezidivtherapie bis zum Stichtag tumorfrei. Somit beträgt die Gesamtremissionsrate ca. 5 %.

OP + CT (n = 9)	11 Monate
OP + CT + RT (n = 12)	12 Monate
OP + RT (n = 27)	26 Monate

Betrachtet man die medianen Überlebenszeiten bezogen auf die verschiedenen Kombinationen der Chemotherapien, so zeigt die Gruppe des BCMF-Schemas eine geringere mediane Überlebenszeit mit 10 Monaten als die DDP + 5-FU-Gruppe mit 17 Monaten. Dieses entspricht den Literaturangaben. So zeigten Kish, Decker und Greenberg in ihren Arbeiten absolute Tumorsprechraten von 90 – 100 % auf DDP + 5-FU-Gaben (23, 36, 52).

Die Gesamtmortalität der adjuvant chemotherapierten Patienten betrug 71 % mit einer Tumorletalität von 53 %.

Letztendlich zeigt sich auch hier keine wesentliche Verbesserung in der Überlebens- oder rezidivfreien Zeit entsprechend den Literaturdaten (47). Nach adjuvanter Chemotherapie ist die Fernmetastasierung signifikant geringer (47). So fanden sich in 23 % der Fälle nach Bestrahlung, aber nur in 15 % der Fälle nach adjuvanter Chemotherapie eine Fernmetastasierung. Bei unseren Patienten entwickelten 3 von 27 (= 11 %) der adjuvant bestrahlten Patienten, aber nur einer von 21 (= 5 %) der adjuvant chemotherapierten Patienten Fernmetastasen.

Von 21 primär adjuvant im St. Johannes-Hospital behandelten Patienten erreichten 3 Langzeitremissionen (1 x OP + CT mit ÜLZ = 108 Monaten im Stadium I, 2 x OP + CT + RT mit 48 und 63 Monaten CR im Stadium II und III).

3.4.3 Neoadjuvante Therapieansätze (2.2.3.6 und 2.2.3.7)

Zu den neoadjuvanten Therapieansätzen zählen wir die präoperative Chemotherapie alleine oder in Kombination mit der Bestrahlung. In unserem Patientengut kamen diese insgesamt 21 mal zur Anwendung (= 9,5 %). Die medianen Überlebenszeiten unterscheiden sich wie folgt:

Therapiefolge	Mediane Überlebenszeit
- 5 x CT – OP	14 Monate
- 8 x CT – OP – RT	21,5 Monate
- 2 x CT – OP – CT	11 Monate
- 6 x CT – RT – OP	18 Monate

Auffällig bei dieser Auflistung erscheint, dass sich bei der Kombination aller drei Therapiemodalitäten - CT, OP und RT – eine eindeutig längere mediane Überlebenszeit zeigt. Die kleinen Fallzahlen lassen jedoch keinen eindeutigen Schluss zu.

In der Literatur wird eine hohe Ansprechrate bei einer neoadjuvanten multimodalen Therapie beschrieben, ohne dass sich allerdings die absolute Überlebenszeit verbessern ließ (66).

Die CR-Rate im St. Johannes-Hospital unter Einschluß neoadjuvanter Therapie betrug 71 %. Doch im Laufe des Beobachtungszeitraumes mit Auftreten von Rezidiven reduziert sich die CR-Rate auf 38 %. In 29 % der Fälle sprach die Therapie nicht an, so daß keine CR erreicht wurde.

In 3 von 21 Fällen könnte unter Anwendung aller Therapiemaßnahmen bei neoadjuvanten Therapieregime eine Langzeitremission erzielt werden (CR: 36, 43, 55 Monate; 1 x Stadium II und 2 x Stadium IV).

Die Gesamtmortalität der neoadjuvant therapierten Patienten im Beobachtungszeitraum betrug 62 %, wobei 6 von 13 (46 %) am Tumor verstarben.

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich zu den vorangegangenen Gruppen der konventionell und adjuvant therapierten Patienten kein Vorteil im neoadjuvanten Therapieansatz in bezug auf die Überlebenszeit. Allen gleich ist das schlechte Therapieansprechen bei zunehmender Tumorgröße (17, 66).

3.4.4 Sequentielle Chemo-Radiotherapie ohne OP (2.2.3.8.1, 2.2.3.8.2 und 2.2.3.8.3)

Da die Operation der meisten Kopf-Hals-Tumoren in fortgeschrittenem Stadium sehr schwierig, entstellend und für den Patienten sehr belastend ist, hoffte man, mit der Kombination von Chemo- und Radiotherapie einen besseren oder ähnlichen Erfolg zu erzielen.

Bei unserem Patientengut fanden wir insgesamt 73 Fälle, in denen vor allem in den Jahre 1979 – 1982 das BCMF-Schema favorisiert wurde (32 Fälle) und ab 1983 der Schwerpunkt auf die Cisplatin – 5-FU-Therapie (27 Fälle) gelegt wurde. Bei 14 Patienten wurden verschiedene Therapien angewandt, so daß deren Daten kaum Aussagekraft haben. Deren zusammengefasste mediane Überlebenszeit von 11 Monaten unterscheidet sich weder vom BCMF-Schema mit 9 Monaten noch vom DDP + 5-FU-Schema mit 8 Monaten.

Auffallend in dem Kollektiv des BCMF-Schemas ist, dass nur in 3 von 32 Fällen eine CR erreicht wurde (= 9 %). 2 Patienten bekamen ein Rezidiv und verstarben; einer verstarb kurz nach Beginn der Chemotherapie in CR ohne Langzeitremission. Somit belief sich die Versagerquote auf 91 %. Die Mortalität in dieser Therapiegruppe betrug 91 % mit einer Tumorletalität von 72 %.

Langzeitremissionen wurden nur in 2 von 73 Fällen erzielt (2,7 %), davon waren beide Tumorstadium IV. Die ÜLZ betrug 36 und 87 Monate (rezidivfreie Zeit = 27 und 76 Monate).

In dem Kollektiv der DDP + 5-FU-Therapierten betrug die Mortalität 74 % mit einer Tumorletalität von 70 %.

Alle Gruppen zusammen zeigten eine Mortalitätsrate von 85 % mit 65 % Tumorletalität.

3.4.5 Multimodale Therapie (2.2.3.9)

Entsprechend den Literaturangaben und den langjährigen abteilungsinternen Erfahrungen, ließ sich ein neues Therapiekonzept entwickeln.

Entscheidend dabei waren 4 Fakten:

- Die Abhängigkeit einer Kuration von der Tumorgröße (17, 20, 29, 39)
- Die inzwischen erwiesene hohe Therapiesensibilität der HNO-Tumoren auf eine Chemotherapie mit 5-FU + DDP (Ansprechrate 73 – 98 %) (7, 18, 23, 36, 45, 51, 99, 100, 105)
- Die Verbesserung der Therapieergebnisse durch eine simultane Chemo- und Strahlentherapie (2, 61, 97, 102)
- Die Reduktion von Fernmetastasen durch eine adjuvante Chemotherapie (46, 47)

Allerdings muß festgestellt werden, dass, trotz hoher Ansprechraten, eine neoadjuvante Chemotherapie keine Verbesserung der Kurationsrate erbrachte (47).

Auch eine adjuvante Strahlen- (85) oder Chemotherapie (18, 38, 75, 77, 94, 95) erhöhte die Kurationsrate nicht.

Man einigte sich in Duisburg auf folgendes interdisziplinäres therapeutisches Vorgehen:

- Neoadjuvante Therapie
 1. Kurs CT (DDP + 5-FU) + RT +
 2. Kurs CT (DDP + 5-FU)
- Operation
- Adjuvante Therapie
 3. Kurs CT (DDP + 5-FU) + RT +
 4. Kurs CT (DDP + 5-FU)

Insgesamt wurden 53 Patienten in dieses Therapiekonzept eingeschleust. Die mediane Überlebenszeit betrug 14 Monate und unterscheidet sich nicht von den anderen Therapiegruppen.

Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass nur 24 von 53 Patienten (= 45 %) die kompletten 3 Therapiearme erhielten und diese Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten deutlich besser abschnitten als die modifiziert therapierten mit einer medianen Überlebenszeit von 12 Monaten.

Nach dem 1. Teil der Therapie fanden sich bei den Patienten 15 mal eine komplette Remission (28 %), 24 mal eine partielle Remission (45 %), 13 mal ein no change (25 %) und einmal ein Tumorprogress (2 %).

Nach dem 2. Teil der MMT waren 84 % der Patienten in einer kompletten Remission, 16 % in einer partiellen Remission.

	Patientenzahl	CR (%)	PR (%)	NC (%)	Progress(%)	nicht beurteilbar
1. Teil CT/RT	n = 53 (100 %)	15 (28 %)	24 (45 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	12 (23 %)
2. Teil OP	n = 32 (60,4 %)	27 (84 %)	5 (16 %)	-	-	-
3. Teil CT/RT nach OP	n = 32 (60,4 %)	30 (93,7 %)	1 (3,1 %)	-	1 (3,1 %)	-
CT/RT ohne OP	n = 9 (16,9 %)	-	7 (77,8 %)	-	2 (22,2 %)	-

Lediglich 5 von 32 Patienten erreichten nach der Operation keine CR (= 16 %). Wurden alle drei Stufen durchlaufen, zeigte sich in der Gruppe der komplett therapierten eine Ansprechrates von 100 % gegenüber nur 35 % bei den modifiziert therapierten. Bei einem Anteil von 94 % an Stadium III- und Stadium IV-Patienten ist dies erstaunlich.

Auffallend bleibt, dass nur rund 45 % der Patienten das geplante Regime voll durchliefen.

Betrachtet man die Gesamtmortalität der MMT-Gruppe von 51 %, so lassen sich 3 große Untergruppen finden:

14 = 26,3 % wahrscheinlich tumorbedingte Todesfälle
13 = 24,5 % nicht tumorbedingte Todesfälle,
davon 9,4 % Frühverstorbene

Ursächlich für 11 der Todesfälle unter der Therapie ist sicherlich die hohe Toxizität der kombinierten Radio-/Chemotherapie, die sich vielfach in ausgeprägter Knochenmarksdepression und septischen Krankheitsbildern, Stomatitiden, zunehmender Kachexie und Nierenschädigungen mit terminalem Nierenversagen, vor allem in der Anfangsphase der MMT, äußerte. Auch thromboembolische Ereignisse sind zu den Nebenwirkungen zu rechnen.

Inzwischen sind die Komplikationsraten bei der multimodalen Therapie durch supportive Maßnahmen, wie Infektprophylaxe, enterale Sondenernährung, hohe Flüssigkeitsgaben zum Schutz der Nieren, nur noch sehr gering (78a).

Betrachtet man alleine das „Ideal-Kollektiv“ der Patienten, die die kompletten 3 Teile der multimodalen Therapie ohne Abweichungen durchlaufen haben, zeigten 91,6 % bei der letzten Datenerhebung eine CR in bezug auf ihr Tumorleiden und nur 4 % sind definitiv in dem Beobachtungszeitraum an ihrem Tumor verstorben. Ob dieses positive Ergebnis sich auch auf die mediane Überlebenszeit auswirkt, bleibt abzuwarten. Auf jeden Fall bedeutet die multimodale Vorgehensweise einen erheblichen Fortschritt in bezug auf die lokale Tumorkontrolle und Überlebenszeit. In den 24 Fällen kam es nur zweimal zum Lokalrezidiv, also nur bei wenigen Patienten.

Im Gesamtkollektiv von 53 Patienten wurde in 30 Fällen eine CR erreicht, wobei 3 eine Lokalrezidiv entwickelten. 2 verstarben am Rezidiv, 1 lebte nach Reoperation in CR.

Im Kollektiv der MMT-therapierten befanden sich keine Epipharynx Tumoren.

Insgesamt lässt sich bei Prüfung der Therapieergebnisse der Jahre 1977 – 1991, trotz des sehr uneinheitlichen Patientengutes und der teilweise kleinen Patientenzahlen, in den einzelnen Therapiegruppen zusammenfassend feststellen, daß sich Mitte der 80er Jahre die Therapieergebnisse entscheidend verbessert haben.

Als Ursachen dafür sind zu nennen:

- Einsatz einer kombinierten Therapie, die alle 3 Therapiemodalitäten – Strahlentherapie, Chemotherapie, Operation – umfaßt;
- Anwendung der hochwirksamen Cytostatikakombination 5-FU + Cisplatin;
- Strikte Einhaltung des kompletten Therapieschemas, wie es in Duisburg konzipiert und durchgeführt wird;
- Begleitung der intensiven Therapie durch entsprechende supportive Maßnahmen.

Auf diese Weise ließ sich

- die Zahl der lokoregionären Rezidive erheblich reduzieren
- das Auftreten von Fernmetastasen entscheidend verringern
- das Problem der Nebenwirkungen überschaubar halten

Mußte man bisher davon ausgehen, daß Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium eine schlechte Prognose hatten, so konnten jetzt in vielen Fällen Langzeitremissionen bzw. Heilungen erreicht werden.

Nach wie vor gilt, daß Rezidive eine schlechte Prognose haben. Deshalb müssen alle therapeutischen Anstrengungen auf die Primärtherapie gerichtet sein.

Es darf allerdings nicht übersehen werden, daß das Auftreten von Sekundärtumoren inzwischen für die Patienten bedrohlicher geworden ist als die Gefahr eines Rezidives (78a).

4. Zusammenfassung

In dem Patientenkollektiv dieser klinikbezogenen retrospektiven Studie lassen sich Parallelen zur Literatur in bezug auf Altersverteilung, Geschlechterverteilung, Manifestationsalter, Histologie und Risikofaktorenverteilung finden.

Differenzen traten vor allem in der Verteilung der Tumorlokalisation mit Überwiegen der Tumoren in Pharynx- und Mundhöhlenbereich (75 %) sowie das überwiegende Auftreten von 84 % Stadium III- und IV-Tumoren auf.

Das therapeutische Vorgehen bei den Patienten mit HNO-Tumoren an der Medizinischen Klinik II des St. Johannes-Hospitals Duisburg von 1977 – 1991 entspricht den Wandlungen, wie sie das internationale Schriftgut aufzeigt.

Bis zu den 60er Jahren galten Operation und Bestrahlung sowie deren Kombination als Methoden der Wahl bei der Behandlung der Neoplasien im HNO-Bereich. Die Therapieergebnisse waren unbefriedigend, vor allem bei den Patienten mit häufig schon fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Ende der 60er Jahre wurde eine deutliche Chemotherapiesensibilität der Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich registriert. Zunächst wurde eine chemotherapeutische Behandlung aber nur in palliativer Absicht eingesetzt.

Als 1982 von Kish und Mitarbeitern in der Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil ein hoch wirksames Polychemotherpieschema eingesetzt wurde, das allen bisherigen Therapien weit überlegen war, ist eine Zäsur im therapeutischen Vorgehen zu verzeichnen.

Es galt nun, die wirksamen Therapiemethoden – Operation, Bestrahlung und Chemotherapie – zu koordinieren und so zu optimieren, dass selbst bei fortgeschrittenen Tumoren bessere Heilungschancen gegeben waren.

Es kristallisierte sich ein interdisziplinäres multimodales Duisburger Therapiekonzept heraus, das bei dem großen Patientengut Ende der 80er Jahre zur Standardtherapie in Duisburg wurde.

Die einzelnen Schritte dieses Therapiekonzeptes sind:

- Als neoadjuvante Therapie eine synchrone Radio-/Chemotherapie
- Eine Radikaloperation des verkleinerten Tumors mit Neck Dissection und Ziel der R0-Resektion
- Als adjuvante Therapie erneut eine synchrone Radio-/Chemotherapie

Dieses konsequent durchgeführte therapeutische Vorgehen führte erstmals zu einer größeren Zahl von Langzeitremissionen bei diesem Patientenkollektiv mit an sich sehr ungünstiger Prognose.

Die anfänglich hohe Komplikationsrate bei der sehr eingreifenden Therapie und die therapiesassoziierten Todesfälle konnten durch entsprechende supportive Maßnahmen deutlich verringert werden.

Die intensiven Bemühungen um ein schlüssiges Therapiekonzept bei fortgeschrittenen HNO-Karzinom haben also deutliche Erfolge gebracht.

Nach wie vor sind Rezidivtherapien weniger erfolgreich und führen nur selten zu einer Kuration.

Bei der jetzt längeren Überlebenszeit der Patienten und den bekannten Vorschädigungen treten nicht selten Sekundärtumore auf, besonders Bronchialkarzinome.

5. Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Sharah VM, Earle AS, et al. Long-term results after chemoradiotherapy for locally confined squamous cell head and neck cancer. Am J Clin Oncol 1990; 13: 440 – 447
2. Adelstein DJ, Sharah VM, Earle AS, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. Cancer 1990; 65: 1685 – 1691.
3. Al Sarraf M. Chemotherapy strategies in squamous cell carcinoma of the head and neck. CRC Crit Rev Oncol Hematol 1984; 1 : 323 – 355.
4. Amdur RJ, Parson JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 25 – 36.
5. Amendola BE, Eisert D, Hazra TA, King ER. Carcinoma of the maxillary antrum: surgery or radiation therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 743 – 746.
6. American Joint Committee on cancer. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1988 : 27.
7. Amrein PC, Weitzman SA. Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. J Clin Oncol 1985; 3: 1632 – 9.
8. Archimbaud E, Maupas J, Lecluze-Palazzolo C, Fiere D, Viala JJ. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of chronic myelogenous leukemia. Cancer 1989; 63: 2060 – 5.

9. Armstrong RW, Armstrong MJ, Yu MC, Henderson BE. *Salted fish and inhalants as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese.* Cancer Res 1983; 43: 2967 – 2970.
10. Bako G, Bewar R, Hanson J, Hill G. *Factors influencing the survival of patients with cancer of the prostate.* Can Med Assoc J 1982; 127: 727 - 9.
11. Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR. *Hals-Nasen-Heilkunde – Kurzgefasstes Lehrbuch mit Atlasanteil: differentialdiagnost. Tabellen: 250 Prüfungsfragen* (3. Auflage). Stuttgart, New York: Thieme, 1986.
12. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, Skingley P, Levine MN. *Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer.* N Eng J Med 1993; 328: 159 – 63.
13. Bruch JD, Howe GR, Miller AG, Semenciw R, *Tobacco, alcohol asbestos and nickel in the etiology of cancer of the larynx: A case-control study.* J Natl Cancer Inst 1981; 67: 1219 – 1224.
14. Byfield JE, Sharp TR, Frankel SS, et al. *Phase II and II trial of five-day infusion 5-fluorouracil and radiation in advanced cancer of the head and neck.* J Clin Oncol 1984; 2: 406 – 413.
15. Carpenter RJ, Desanto LW. *Cancer of the Hypopharynx.* Surg Clin North Am 1977; 57: 723.
16. Chen J, Katz RV, Krutchkoff DJ, et al. *Intraoral Squamous cell carcinoma – Epidemiologic Patterns in Connecticut from 1935 to 1985.* Cancer 1990; 66: 1288 – 1296.

17. Chu A, Fletcher GH. Incidence and causes of failures to control by irradiation the primary lesion in squamous cell carcinoma of the anterior two thirds of the tongue and floor of mouth. AJR 1973; 117: 502.

18. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI, et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of the head and neck cancer. Semin Oncol 1988; 15: 35 – 44.

19. Clavel M, Cognetti F, Dodion P, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1987; 60: 1173 – 1177.

20. Cognetti F, Pinnaro P, Ruggeri EN, et al. Prognostic factors for chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 829 – 37.

21. Daniel HW. Breast cancer and cigarette smoking. N Eng J Med 1984; 310: 1531.

22. Davis S, Kessler W. Randomized comparison of cis-diamminedichloroplatinum versus cis-diamminedichloroplatinum, methotrexate, and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1979; 3: 57 - 59.

23. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1983; 51: 1353 – 1355.

24. Decroix Y, Ghossein NA. Experience of the Curie Institute in the treatment of cancer of the mobile tongue. Cancer 1981; 47: 496.

25. Del Regato JA, Spjut HJ. Ackerman and del Regato's cancer: diagnosis, treatment and prognosis. 5th ed St. Louis, CV Mosby, 1977: 264, 281, 341 – 342, 345.
26. Elias EG, Chretien PB, Monnard E, et al. Chemotherapy prior to local therapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1979; 43: 1025 – 1031.
27. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1987; 5: 10 – 20.
28. Falk RT, Pickle LW, Brown LM, Mason TJ, Buffler PA, Fraumeni JF Jr. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. Cancer Res 1989; 49: 4024 – 9.
29. Final report of the Head and Neck Contracts Program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Cancer 1984; 54: 2869 – 77.
30. Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD, et al. The place of radiotherapy in the management of the squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. AJR 1970; 108: 19.
31. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. Cancer 1972; 29: 1450 – 1454.
32. Fletcher GH, Goepfert H. Larynx and pyriform sinus. Textbook of radiotherapy. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980, p 330.
33. Fu KK, Eisenberg L, Dedo HH, et al. Results of integrated management of supraglottic carcinoma. 1977; 40: 2874.

34. Fu KK, Phillips TL, Silverberg IY, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: Update of a northern California oncology group randomized trial. J Clin Oncol 1987; 5: 1410 – 1418.
35. German J ed. Chromosome mutation and neoplasia. New York: Alan R Loss. 1983.
36. Greenberg B, Ahmann F, Garewal H, et al. Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin. Cancer 1987; 59: 1860 – 1865.
37. Haines I, Bosl G, Pflister D, et al. Very high-dose cisplatin with bleomycin infusion as initial treatment of advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1987; 5: 1594 – 1600.
38. Head and neck contracts program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma; Final report of the head and neck contracts program. Cancer 1987; 60: 301 – 311.
39. Hill BT, Prince LA, Max Rae K. Importance of primary site in assessing chemotherapy response an 7-year-survival data in advanced squamous cell carcinomas of the head and neck treated with initial combination chemotherapy without cisplatin. J Clin Oncol 1986; 4: 1340 – 7.
40. Hinds MW, Yang HY, Stemmermann G, Lee J, Kolonel LN. Smoking history and lung cancer survival in women. J Natl Cancer Inst 1982; 68: 395 – 9.
41. Hong WK, Shapshay SM, Bhutani R, et al. Induction chemotherapy in advanced squamous head and neck carcinoma with high-dose cisplatin and bleomycin infusion. Cancer 1979; 44: 19 – 25.

42. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med 1990; 323: 795 – 801.
43. Hoppe R, Goffinet D, Bagshaw M. Carcinoma of the nasopharynx, Eighteen years experiences with megavoltage radiation therapy. Cancer 1976; 37: 2605 – 2617.
44. Isaacs JH Jr, Mooney S, Mendenhall WM, Parson JT. Cancer of the maxillary sinus treated with surgery and/or radiation therapy. Am Surg 1990; 56: 327 – 330.
45. Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. Cancer 1987; 60: 1178 – 83.
46. Jacobs C, Mekuch R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the head and neck contracts program. J Clin Oncol 1990; 8: 838 – 847.
47. Jacobs C, et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. Semin Oncol 1991; Vol 18, No 6: 504 – 514.
48. Johnson JT, Leipzig B, Cummings CW. Management of T 1 carcinoma of the anterior aspect of the tongue. Arch Otolaryngol 1980; 106: 249.
49. Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival: an association. JAMA 1980; 244: 2175 – 9.
50. Ketcham AS, Hoye RC, Chretien PB, Brace KC. Irradiation twenty-four hours preoperatively. Am J Surg 1969; 118: 691 – 697.

51. Kish J, Drelichman A, Jacobs J, et al. Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep 1982; 66: 471 – 4.

52. Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, et al. Randomized trial of cisplatin (CACP) + 5-Fluorouracil (5-FU) infusion and CACP + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1985; 56: 2740 – 2744.

- 52.a Kun LE, Toohill RJ, Holoye PY, et al. A randomized study of adjuvant chemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 173.

53. Lawrence W Jr, Terz JJ, Rogers c, King RE, Wolf JS, King ER. Preoperative irradiation for head and neck cancer: a prospective study. Cancer 1974; 33: 318 – 323.

54. Lo TC, Wiley AL Jr, Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study. Am J Roentgenol 1976; 126: 229 – 235.

55. Looser Kg, Shah JP, Strong EW. The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinomas. Head Neck Surg 1978; 1: 107 – 111.

56. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Longterm results of the Radiation Therapy Oncology Group Study. Cancer 1990; 66: 1861 – 1868.

57. Mashberg A, Garfinkel L, Harris S, Alcohol as a primary risk factor in oral squamous carcinoma. Cancer 1981; 31: 146 – 155.

58. Mc Collough WM, Million RR, Mendenhall WM, Parson JT, Cassisi NJ. Treatment results for simultaneous primary squamous cell carcinomas of the head and neck. Laryngoscope 1988; 98 : 79 – 82.
59. Menck HR, Garfinkel L, Dodd GD. Preliminary report of the National Cancer Data Base. Cancer 1991; 41: 7 – 39.
60. Mendenhall WM, Parson JT, Million RR, Cassis NJ, Devine JW, Greene BD. A favourable subset of AJCC stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1984; 10: 1842.
61. Merlano M, Rosso R, Sertoli MR, et al. Sequential versus alternating chemotherapy and radiotherapy in stage III – IV squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase III study. J Clin Oncol 1988; 6: 627 – 632.
62. Merlano M, Corvo R, et al. Combined Chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck – The final report of an randomized trial. Cancer 1991; 67: 915 – 921.
63. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terrancini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. Cancer Res 1989; 49: 4919 – 24.
64. Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 447 – 453.
65. Million RR, Cassisi NJ. Radical irradiation for carcinoma of the pyriform sinus. Laryngoscope 1981; 91: 439 – 450.

66. Million RR, Cassisi NJ. Management of Head and Neck Cancer – A multidisciplinary Approach (Second Edition). Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1994.
67. Ogura JH, Biller HF, Wette R. Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancer: an evaluation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1971; 80: 646 – 651.
68. Paccagella A, Segati R, Pappagallo GL, et al. Phase II study of epirubicin, methotrexate, and bleomycin in recurrent cancer of the head and neck: Preliminary results of a randomized GSTTC study. Proc Am Soc Clin Oncol 1989; 8: 175.
69. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM, et al. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. Laryngoscope 1989; 99: 1267 – 1273.
70. Pearson GR, Werland LH, Neel HB III, et al. Application of Epstein-Barr virus serology to the diagnosis of North American nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1983; 51: 260 – 268.
71. Perez CA, Carmichael T, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson J, Sessions D, Spector G, Fineberg B. Carcinoma of the tonsillar fossa: a nonrandomized comparison of irradiation alone or combined with surgery: longterm results. Head and Neck 1991; 13: 282 – 290.
72. Pinto HA, Jacobs C, et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1991; Vol 5: 667 – 686.
73. Poiton RCS, Askill C, Hunter D, Wilkinson PM. Treatment of advanced head and neck cancer using synchronous therapy with methotrexate and irradiation. Clin Radiol 1983; 34: 459 – 462.

74. Randolph VL, Vallejo A, Spiro RH, et al. Combination therapy of advanced head and neck cancer. Cancer 1978; 41: 460 – 467.
75. Rentschler RE, Wilbur DW, Petti GH, et al. Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinomas – A prospective, randomized study. J Clin Oncol 1987; 5: 278 – 285.
76. Robbins KT, Davidson W, Peters LJ, et al. Conservative surgery for T 2 and T 3 carcinoma of the supraglottic larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 114: 421.
77. Rossi A, Molinari T, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in locoregional nasopharyngeal cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 1401 – 1410.
78. Schantz SP, Hsu TC. Head and neck cancer patients express increased clastogen-induced chromosome fragility. Head and Neck 1989; 11: 337 – 343.
- 78a. Schröder M, Sesterhenn K, Makoski H-Br, Westerhausen M, Aul C. Simultane Chemoradiotherapie und interponierte Operation fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. Klinische Onkologie 2000/01; Symposiumband anlässlich der Fortbildung Klinische Onkologie 2000/01 27.06. – 01.07.2000, Tumorzentrum Düsseldorf e. V. . Herausgeber S. L. Roth et al. 46; 46 – 49.
79. Schuller DE, Metch B, Mattox D, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer : Final report of the southwest oncology group. Laryngoscope 1988; 98: 1205.
80. Shaw H, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. Int J Cancer 1981; 28: 153 – 6.

81. Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, et al. Immunoglobulin class of antibody to herpes simplex virus in patients with oral cancer. Cancer 1983; 51: 65 – 71.
82. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratification squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; 6: 963 – 968.
83. Sloan D, Goepfert H, et al. Conventional therapy of head and neck cancer. Hematol Oncol North Am 1991; Vol 5: 601 – 625.
84. Slotman GJ, Mohit T, Raina S, et al. The incidence of metastases after multimodal therapy for cancer of the head and neck. Cancer 1984; 54: 2009 – 2014.
85. Snow JB, Gelber RD, Kramer S, Davis LW, Marcial VA, Lowry LD. Randomized preoperative and postoperative radiation therapy for patients with carcinoma of the head and neck: preliminary report. Laryngoscope 1980; 90: 930.
86. Southwick HW. Elective neck dissection for intraoral cancer. JAMA 1971; 217: 454 – 455.
87. Spiro JD, Spiro RH. Carcinoma of the tonsillar fossa: an update. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1989; 115: 1186 – 1189.
88. Spitz MR, Newell GR. Descriptive epidemiologie of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Cancer Bull 1987; 39: 79 – 81.
89. Spitz MR, Fueger JJ, Goeffert H, Hong WK, et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract – A comparison analysis. Cancer 1988; 61: 203 – 208.
90. St. Pierre S, Baker SR. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: analysis of 66 cases. Head Neck Surg 1983; 5: 508 – 513.

91. Stell PM, Garden EA, Hibbert J, Dalby JE. Post-cricoid carcinoma. Clin Oncol 1978; 4: 215.
- 91.a Stell PM, Dalby JE, Strickland P, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. Clin Radiol 1983; 34: 463.
92. Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, Johnston LP. Head and neck cancer survival and life-style change. Arch Otolaryngol 1983; 109: 746 – 9.
93. Strong EW. Preoperative radiation and radical neck dissection. Surg Clin North Am 1969; 49: 271 – 276.
94. Szpirglas H, Chastang C, Bertrand JC. Adjuvant treatment of tongue and floor of the mouth cancer. Recent Results Cancer Res 1978; 68: 309 – 317.
95. Taylor SG, Applebaum E, Showell JL, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 672 – 679.
96. Taylor SG IV, Murthy AK, Caldarelli DD, et al. Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 846 – 856.
97. Taylor SG IV, Murthy AK, Caldarelli DD, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1994; Vol 12, No 2: 385 – 395.

98. Thompson LW. Head and Neck Cancer: Early detection. Semin Surg Oncol 1989; 5: 168.
99. Thyss A, Schneider M, Santini J, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer 1986; 54: 755 – 60.
100. Toohill RJ, Anderson T, Byhardt RW, et al. Cisplatin and fluorouracil als neoadjuvant therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 758 – 761.
101. Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, et al. A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin, and cisplatin in head and neck cancer. Cancer 1985; 56: 432 – 442.
102. Vokes EE, Awan AM, Weichselbaum RR, et al. Radiotherapy with concomitant chemotherapy for head and neck cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1991; Vol 5: 753 – 767.
103. Volling P. Sequential chemo-radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. HNO 1991; 39: 254 – 259.
104. Waterhouse J, Muir LS, Shanmugaratnam K, et al. Cancer incidence in five continents. International agency for research on cancer. Sci Publ 1982; Vol 4, No 42, Lyon.
105. Weaver A, Flemming S, Kish J, et al. Cis-platinum and 5-fluorouracil as induction therapy for advanced head and neck cancer. Am J Surg 1982; 144: 445 – 8.

106. Weems DH, Mendenhall WM, Pason JT, et al. Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1483.
107. Wendt C, Peters L, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: Importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 001.
108. Wheeler R, Salter M, Stephens S, et al. Simultaneous therapy with high-dose cisplatin and radiation for unresectable squamous cell cancer of the head and neck. A phase I-II study. NCI Monogr 1988; 6: 339 – 341.
109. Wynder EL, Stellman SD. Impact of long-term filter cigarette usage on lung and larynx risk: A case-control study. J Natl Cancer Inst 1979; 62: 471 – 477.
110. Wynder EL, Hultberg S, Jacobsson F, et al. Oral cancer and mouthwash. JNCI 1983; 70: 255 – 260.
111. Zbären P, Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1987; 113: 762 – 764.

Entwicklung eines multimodalen Therapiekonzeptes bei fortgeschrittenen Karzinomen des HNO-Bereiches in Duisburg (1977 – 1991).

Renate A. Dittrich

Die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten, die sich mit Kopf-Hals-Tumoren von 1977 – 1991 in der Med. Klinik II des St. Johannes-Hospitals in Duisburg vorgestellt haben, zeigt den Wandel der Therapiemodalitäten in diesem Zeitraum auf.

Das Patientenkollektiv bestand initial aus 328 Patienten. Entsprechend der Literaturangaben war das Verhältnis von Männern zu Frauen 4 : 1. Das Erkrankungsalter lag hauptsächlich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Histologisch handelte es sich vorwiegend um epitheliale Tumoren (311 von 328 Fällen).

Anders als in der Literatur angegeben, waren Stadienverteilung und Tumorlokalisierung der epithelialen Primärtumoren:

Stadium I und II:	16 % statt 40 %
Stadium III und IV:	84 % statt 60 %

Larynx- (15,8 % statt 30 %) und Mundhöhlentumoren (22,2 % statt 45 %) waren seltener, Oro- (34,7 % statt 9 %) und Hypopharynx-tumoren (11,3 % statt 5 %) waren häufiger vertreten.

Bei der Beurteilung der Therapieergebnisse stellte sich heraus, daß die besten Erfolge erreicht wurden, wenn Strahlen- und Chemotherapie mit einer Operation kombiniert wurden.

Ein multimodales interdisziplinäres Therapiekonzept wurde, aufgrund dieser Erfahrungen, ab 1986 in Duisburg festgelegt:

1. Neoadjuvante synchrone Radio-Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin
2. Anschließend Radikaloperation mit dem Ziel einer R0-Resektion
3. Adjuvante synchrone Radio-Chemotherapie mit den o. g. Substanzen

Von den 222 Patienten mit Tumoren der Mundhöhle und des Pharynxbereiches wurden seit 1986 53 diesem Therapiemodell zugeführt. Es kam aber nur in 24 Fällen zu einer kompletten Therapieanwendung. In 17 Fällen musste die Therapie abgewandelt werden, in 12 Fällen war der Therapieeffekt nicht zu beurteilen, da die Patienten während der Induktionstherapie verstarben.

Während sich die mediane Überlebenszeit mit 14 Monaten nicht von der anderer Therapieformen unterschied, stieg die Zahl der Langzeitremissionen deutlich an. Sie lag bis zum Stichtag bei 23 %. Potentiell wird sie bei längerer Beobachtungszeit und durch subtilere supportive Maßnahmen auf über 50 % ansteigen können.

Wurde eine komplette Remission erreicht, kam es nur noch selten (< 10 %) zu einem inkurablen Lokalrezidiv oder zu einer Generalisation der Erkrankung.

Während in der Vergangenheit Lokalrezidive die häufigste Todesursache waren, sind dies heute Sekundärtumoren.

Selbst fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren mit bisher sehr schlechter Prognose sind jetzt durch eine multimodale Therapie häufig kurabel.

Lebenslauf

Name: Renate Annette Dittrich

Adresse: Averbuchstraße 60
46535 Dinslaken

Tel.: 02064/5 56 47

Geburtsdatum: 06. April 1967

Geburtsort: Duisburg-Walsum

Schulbildung: 01.08.1973 – 06.07.01977
Besuch der Grundschule
Obere Holtener Straße in Duisburg

01.08.1977 – 28.06.1978
Besuch der Hauptschule an der
Bilsenstraße in Duisburg

01.08.1978 – 22.05.1987
Besuch des Ernst-Barlach-Gymnasiums in
Dinslaken bis zur Erlangung der
Allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung: 01.10.1987 – 10.11.1993
Medizinstudium an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

01.05.1994 – 31.10.1995
Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der
Medizinischen Klinik III des St. Johannes-
Hospitals in Duisburg

01.11.1995 – 29.08.2001
Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik III
des St. Johannes-Hospitals in Duisburg

seit 30.08.2001
Fachärztin für Innere Medizin in der Medizinischen
Klinik III des St. Johannes-Hospitals in Duisburg

