

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. Budach

Onkologische Ergebnisse und
Verträglichkeit der Radiochemotherapie nach dem Fietkau-Schema
bei lokal fortgeschrittenen bösartigen Kopf-Hals-Tumoren

Eine retrospektive Erhebung an der Universitätsklinik Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Maxwell Kodzo Nusetor Jim-Fugar

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Martin Wagenmann

Summary

Background and goal:

A total of 91 patients with head and neck tumors were treated in the radiotherapy unit of the University of Düsseldorf according to the "Fietkau" protocol between 2004 and 2012. This therapy was of an adjuvant, percutaneous fractional radiotherapy of the tumor bed with a safety margin including the adjacent lymph drainage areas with 64 Gy in 2 Gy single dosage with simultaneous chemotherapy with 5 Fluorouracil 600 mg/m² BSA, as well as Cisplatin 20 mg/m² BSA d1-5 and d 29-33. This work is a retrospective study of the oncological results and tolerance of the above mentioned therapy for the patient group under study. It is an expatiation on a previous study of patients from 2004 to 2008.

Method:

Surviving patients were invited for physical examination as well as for filling of a questionnaire. Patients were questioned about acute and late side effects of the therapy, satisfaction with therapy and the quality of life. Deceased patients were ascertained by the local residents' registrations office. The reported side effects of this study were measured according to the CTC 4.0 (Common Toxicity Criteria), as well as LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue) evaluations.

Conclusion:

There were no unexpected toxicities. Late effects were rather rare as compared to other treatment regimens of head and neck cancer patients [1], [2], [3]. Due to the low number of patients studied (n = 91), further studies are required to provide a clear statement about the side effects and survival rate after radiochemotherapy using the Fietkau protocol.

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel:

Von 2004 bis 2012 wurden 91 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der strahlentherapeutischen Klinik der Universität Düsseldorf nach dem „Fietkau“-Schema behandelt. Dieses besteht aus einer adjuvanten, perkutan fraktionierte Strahlentherapie des Tumorbetts mit Sicherheitssaum einschließlich der benachbarten Lymphabflussgebiete mit 64 Gy in 2 Gy Einzeldosis mit simultaner Chemotherapie mit 5Fluorouracil 600 mg/m² KO, sowie Cisplatin 20 mg/qm KO d1-5 und d 29-33. Diese Arbeit ist eine retrospektive Erhebung der onkologischen Ergebnisse und Verträglichkeit der Radiochemotherapie des oben genannten Patientenkollektivs. Es baut auf eine von 2004 bis 2008 durchgeführte Studie auf.

Methode:

Die noch lebenden Patienten wurden zwecks Befragung und körperlicher Untersuchung einbestellt. Patienten wurden nach Akutnebenwirkungen, Spätnebenwirkungen, Therapiezufriedenheit und Lebensqualität befragt. Verstorbene Patienten wurden über die Einwohnermeldeämter ermittelt.

Die erfassten Nebenwirkungen dieser der Studie wurden nach den CTC 4.0 (Common Toxicity Criteria), sowie LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue) klassifiziert.

Schlussbemerkung:

Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Spätnebenwirkungen waren eher selten im Vergleich zu anderen Therapieschemata bei Kopf-Hals-Patienten aufgetreten [1], [2],[3]. Aufgrund der niedrigen Zahl der behandelten Patienten (n=91), werden weitere Studien benötigt; um eine eindeutige Aussage über die Nebenwirkungen und Überlebensrate nach Radiochemotherapie nach dem Fietkau-Schema machen zu können.

Inhalt

Titelseite	
Zusammenfassung.....	I
Inhalt	II
Verzeichnis der Abkürzungen	IV
Verzeichnis der Abbildungen	VI
Verzeichnis der Tabelle	VIII
1. EINLEITUNG:	- 1 -
1.1. Ätiologie.....	- 1 -
1.2. Klinik.....	- 2 -
1.3. Tumorklassifikation.....	- 2 -
1.4. Tumorlokalisationen.....	- 2 -
1.5. Therapieoptionen.....	- 3 -
1.5.1. Behandlung im Frühstadium (Stadium I-II)	- 3 -
1.5.2. Behandlung im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III-IV).....	- 4 -
1.5.3. Behandlung im Rezidiv bzw. metastasierten Stadium (Stadium IV C) -	- 4 -
1.6. Postoperative Radiochemotherapie im fortgeschrittenen Stadium	- 4 -
1.6.1. Chemotherapie	- 5 -
1.6.2. Radiotherapie	- 6 -
1.6.3. Nebenwirkungen der Radiochemotherapie.....	- 6 -
2. Ziel der vorliegenden Arbeit.....	- 9 -

3. MATERIAL UND METHODE	- 10 -
3.1. Patientengut	- 10 -
3.2. Radiotherapie	- 11 -
3.3. Chemotherapie	- 11 -
3.4. Supportivtherapie	- 13 -
3.5. Statistik.....	- 15 -
4. ERGEBNISSE	- 16 -
4.1. Patientencharakterisierung	- 16 -
4.2. Akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	- 25 -
4.3. Späte Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	- 33 -
4.4. Überlebensfunktion	- 37 -
5. DISKUSSION	- 41 -
6. Schlussbemerkung:.....	- 48 -
7. Literaturverzeichnis	A
Anhang.....	A
CTC – Graduierung.....	F
LENT-SOMA-KRITERIEN	H
Fragebogen.....	J
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	

Verzeichnis der Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
ACC	Acetylcystein
B.I.D	Bis in die
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTV	Clinical Target Volume
Cup	Cancer of unknown primary
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECE	Extracapsular Extension
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization Research and Treatment of Cancer
FU	Fluorouracil
Gy	Gray
H ₂ O	Wassermolekül
HIMRT	Hyperfractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohr
HPV	Humanes Papillomvirus
IMRT	Intensity-modulated Radiation Therapy

KOF	Körperoberfläche
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Megavolt
NaCl	Natriumchlorid
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planning Target Volume
R	Residualtumor
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Radiotherapie
RT-CHX	Radiochemotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S.	Seite
T.	Tumor
TNM	T= Tumor, N= Lymphknoten, M= Metastase
UV	Ultraviolet
WHO	World Health Organization

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Therapieschema nach Fietkau et al 2006.....	- 12 -
Abb. 2: Fragebogen	- 14 -
Abb. 3: Geschlechterverteilung (absolute Zahlen).....	- 16 -
Abb. 4: Geschlechterverteilung (Prozentangaben).....	- 17 -
Abb. 5: Medianes Alter	- 18 -
Abb. 6: Tumorlokalisationen (absolute Zahlen).....	- 19 -
Abb. 7: Fernmetastasen in Prozent.....	- 20 -
Abb. 8: T-Stadien der Tumore in Prozent	- 22 -
Abb. 9: Resektionshöhle/Kapseldurchbruch in Prozent	- 24 -
Abb. 10: Übersicht über die akuten Nebenwirkungen (Prozentangaben)	- 25 -
Abb. 11: Graduierung der Mukositis in Prozent (akute Nebenwirkung).....	- 26 -
Abb. 12: Graduierung der Dysphagie in Prozent (akute Nebenwirkung).....	- 27 -
Abb. 13: Ernährung mittels PEG während der Therapie in Prozent.....	- 28 -
Abb. 14: PEG-Anlage vor oder während der Therapie in Prozent	- 29 -
Abb. 15: Ernährungsart während der Therapie in Prozent (2004-2012)	- 30 -
Abb. 16: Ernährungsart während der Therapie in Prozent (2008-2012)	- 31 -

Abb. 17: Mediane Ernährungsdauer mittels PEG/IV-Zugang während der Therapie (2008-2012)	- 32 -
Abb. 18: Übersicht über die Spätnebenwirkungen in Prozent ohne Gradeinteilung	- 34 -
Abb. 19: Graduierung der Dysphagie in Prozent (Spätnebenwirkung)	- 35 -
Abb. 20: Graduierung der Mundtrockenheit in Prozent (Spätnebenwirkung)	- 36 -
Abb. 21: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T1-Tumoren	- 37 -
Abb. 22: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T2-Tumoren	- 37 -
Abb. 23: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T3-Tumoren	- 38 -
Abb. 24: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T4-Tumoren	- 38 -
Abb. 25: Kaplan-Meier Abschätzung, Patienten mit T1 bis T4-Tumoren	- 40 -
Abb. 26: Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamtüberlebens von Patienten mit N0 bis N2 Tumoren	- 40 -
Abb. 27: Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamtüberlebens	- 40 -

Verzeichnis der Tabelle

Tabelle 1:Klinische Stadieneinteilung der Tumore	- 21 -
Tabelle 2: Resektionsstatus/Kapseldurchbruch	- 23 -
Tabelle 3: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumore	E
Tabelle 4: CTC-Grading 4.0	G
Tabelle 5: Lent-Soma-Kriterien	I

1. EINLEITUNG:

Tumore der Kopf-Hals-Region machen weltweit insgesamt etwa 6 % aller Tumore aus [4]. Der überwiegende histologische Typ ist das Plattenepithelkarzinom, was etwa 5 % der Kopf-Hals-Tumore weltweit ausmacht [5]. Im Vergleich zu Frauen sind Männer von dieser Krebsart häufiger befallen. Der Altersgipfel für diese Karzinome liegt im 6. Lebensjahrzehnt [6]. Trotz intensiver Forschung und Fortschritte in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren hat sich die Gesamtüberlebensrate nicht wesentlich verbessert [7].

1.1. Ätiologie

Die Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren ist multifaktoriell. Kanzerogen sind Nikotin und Alkohol, Infektionen z. B. HPV-, EBV-Infektionen, gastrointestinaler Reflux, Marijuana, diätetische Faktoren, berufliche Exposition, Radiatio und genetische Disposition [8] kanzerogene Chemikalien, Immunschwäche bei HIV [9], Zustand nach Stammzelltransplantation [10], Leukoplakie [11] chronische Traumata z. B. schlecht sitzende Zahnprothesen, schlechte Mundhygiene, Plummer-Vinson-Syndrom infolge Schleimhautatrophie und Eisenmangelanämie [12]. Obwohl eine HPV-Infektion ein Risikofaktor darstellt, haben Patienten mit einem HPV-16 positiven Status eine relative bessere Prognose als Patienten ohne den Status [13], [14], [15].

Ungefähr 90 % der diagnostizierten Kopf-Hals-Tumore sind mit Rauchen und Alkoholkonsum assoziiert [8]. Die separate Wirkung vom Alkoholkonsum und Rauchen auf die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren ist aber schwierig zu schätzen, weil beide Faktoren sehr eng miteinander verknüpft sind [16]. Mindestens 57 % von Kopf-Hals-Tumor-Patienten sind Raucher [9]. In einer zusammengefassten Auswertung der Daten von Hashibe und Mitarbeiter wurde bestätigt, dass Rauchen ein hoher Risikofaktor für die Entstehung von Kopf- und Hals-Tumoren, unabhängig vom Alkoholtrinken, ist [17]. In sieben von fünfzehn Studien wurde statistisch signifikante Assoziation zwischen Rauchen und dem Risiko der Kopf- und Hals-Tumoren bei Nicht-Alkoholkonsumenten einschließlich dosisabhängiger Beziehung der Häufigkeit und Dauer des Rauchens nachgewiesen [18]. In der eben genannten Arbeit hatten 51 % der befragten Patienten, eine positive Raucheranamnese. Der Alkoholkonsum wurde in unserem

Patientenkollektiv nicht erhoben, da wir mit einer hohen Rate von Fehlinformationen rechnen.

1.2. Klinik

Die Symptome von Kopf-Hals-Tumoren sind ziemlich uncharakteristisch. Die Beschwerden reichen je nach Lokalisation des Tumors von brennenden Schmerzen, verstärkte Schmerzen beim Schlucken, Speichelfluss, Foetor ex ore, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, erschwertes Schlucken, Tubenventilationsstörung, behinderter Nasenatmung, Hirnnervenausfälle, einseitige Schluckbeschwerden, stechendes Gefühl im Ohr und kloßige Sprache [19].

1.3. Tumorklassifikation

Die Einteilung der Tumoren erfolgt nach internationalen Kriterien der TNM-Klassifikation. Hierbei wird nach World Health Organisation (WHO) eine generelle Unterteilung zwischen den Stadien I/II (lokal begrenzt) und III/IV (fortgeschritten) vorgenommen, weil sich hierdurch eine wichtige prognostische und therapeutische Bedeutung herausstellt.

1.4. Tumorlokalisationen

Zu den Kopf-Hals-Tumoren werden Karzinome in den folgenden Lokalisationen gezählt:

- Mundhöhle
- Nasopharynx
- Oropharynx
- Hypopharynx
- Larynx

Die Tumore in dieser Arbeit waren in der Mundhöhle, im Oropharynx, Larynx, Hypopharynx und im Nasopharynx zu finden. Es wurden zwei CUP (Cancer of unknown Primary)-Tumoren registriert.

1.5. Therapieoptionen

Die Therapie der Kopf-Hals-Tumoren erfolgt stadienabhängig entweder mittels alleiniger Operation oder Operation mit anschließender Strahlen- oder Radiochemotherapie. Bei Inoperabilität kann auch eine alleinige Radiochemotherapie erfolgen. In bestimmten Fällen wird auch ein Antikörper (Erbitux) appliziert [20]. Als weiteres zwischenzeitlich umstrittenes Therapiekonzept kommt auch die neoadjuvante Radiochemotherapie zum Einsatz.

In einigen Fällen führt die adjuvante Radiochemotherapie zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten.

Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vor allem die Radiodermatitis, Mukositis.

Die häufigsten späten Nebenwirkungen aufgrund der Bestrahlung sind Xerostomie, chronische Hautveränderungen, Störungen des Geschmackssinnes, das Auftreten eines zervikalen Lymphödems sowie selten vor allem bei Re-Bestrahlungen Fistelbildungen und Osteoradionekrosen [21].

1.5.1. Behandlung im Frühstadium (Stadium I-II)

In den früheren Stadien der Erkrankung (Stadium I-II) ist die kurative Therapie möglich. Dies wird durch die Operation erreicht.

Die Art der Therapie wird beeinflusst von der Tumorlokalisierung, Resektionsmethode bzw. dem funktionellen Ergebnis und vom Stadium der Krankheit. Die Chemotherapie wird nicht im Frühstadium durchgeführt.

Komplikationen, die durch die operative Therapie entstehen können, sind zusätzlich zu den allgemeinen OP-Risiken auch Veränderung der Halsform nach dem Eingriff, die Notwendigkeit einer Tracheotomie, Geschwüren im Hals durch liegende Atemkanülen, Atemnot, Ödembildung, Sprachschwierigkeiten, Dysphagie, Nekrosen, Nervenverletzung mit sensiblen oder motorischen Ausfällen.

1.5.2. Behandlung im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III-IV)

Die empfohlene Therapieoption ab Stadium III oder im Falle einer unvollständigen chirurgischen Resektion ist die adjuvante Radiotherapie [22]. Häufiger wird eine Radiochemotherapie bei Inoperabilität oder die adjuvante Radiochemotherapie bei guter Operabilität durchgeführt.

Ziel der Operation ist die vollständige Tumorektomie einschließlich der vorhandenen Lymphknotenmetastasen. Postoperativ besteht aufgrund der Verletzbarkeit von wichtigen Strukturen im Operationsgebiet die Möglichkeit einer funktionellen Einschränkung des Patienten.

Als alternativ zur Operation wird die simultane Radiochemotherapie bei Patienten eingesetzt, bei denen sich der Tumor noch im resektablen Stadium befindet [23].

Nach Budach et al und Brizel et al sollten Patienten mit nicht operablem Tumor mit definitiver simultaner Radiochemotherapie behandelt werden [24-29].

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

Im Falle eines Lokalrezidivs ohne Fernmetastasierung kann eine Tumorresektion oder Radiochemotherapie durchgeführt werden. Eine Palliativtherapie wird bei einem nicht operablen oder nicht mehr mittels Strahlentherapie behandelbaren Tumorrezidiv oder bei einer Metastasierung durchgeführt. Cetuximab, Fluorouracil und Platine werden bei metastasierten oder rezidivierten Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt [30]. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 7,4 auf 10,1 Monate [31]. Die Kombination von Cisplatin mit 5-FU oder mit Taxanen erzielt eine Ansprechrate von 30 % und ein medianes Gesamtüberleben von sechs bis acht Monaten [32].

1.6. Postoperative Radiochemotherapie im fortgeschrittenen Stadium

Die folgenden Faktoren sind nach [9] mit höheren Rezidivraten assoziiert:

- Knapper Resektionsrand (R1),
- Mehrere positive Lymphknoten,

- Extra-nodale Ausbreitung (ECE),
- Ausgedehnter Primärtumor (T-Klassifikation)
- Perineurales Wachstum .

Das Vorhandensein einer dieser Faktoren ist eine Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie. Nach Maschmeyer et al reduziert die adjuvante Radiotherapie das Auftreten von Rezidiven signifikant [33]. Selbst bei Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie und guter lokaler Kontrolle tritt Fernmetastasierung bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Risiko-Faktoren auf [34]. Aus diesem Grund werden Chemotherapeutika zur Radiosensibilisierung simultan zur Strahlentherapie eingesetzt.

1.6.1. Chemotherapie

Die wichtigsten Substanzen für die Chemotherapie sind Cisplatin und 5 FU. Es kommen auch Mitomycin C [35], Paclitaxel, Docetaxel, Cetuximab, Methotrexat, Bleomycin, Carboplatin [33] zur Anwendung.

Besprochen werden hier im Detail nur die Zytostatika, die bei den im Rahmen dieser Arbeit behandelten Patienten zur Verwendung kamen.

Cisplatin ist ein planares Molekül, in dem zweiwertiges Platin koordinativ zwei Amino-Gruppen und zwei Chlor-Atome bindet. Ähnlich wie die alkylierenden Zytostatika bildet Cisplatin Brücken zwischen oder innerhalb DNA-Molekülen aus. Erst werden die beiden Chloratome als Cl^- durch H_2O -Moleküle ersetzt. Dies geschieht besonders intrazellulär, weil hier die Cl^- -Konzentration niedriger ist als extrazellulär. Im nun 2-fach positiv geladenen Komplex bindet sich das reaktive Platin unter Mitnahme der beiden NH_3 -Gruppen an Nukleinsäure-Untereinheiten und beeinträchtigt dadurch den DNA-Stoffwechsel, was schließlich die Apoptose einleitet [36].

Randomisierte Studien belegen eine Ansprechrate von 30 % - 40 % bei der Kombination von Cisplatin / 5-FU zu Monotherapie von Cisplatin (13 % -15 %) [37, 38].

5-FU ist ein Fluorpyrimidin, ein Analogon der Nukleinbase Uracil und ein Arzneistoff, welcher als Zytostatikum in der Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumore verwendet wird.

Es ist ein Antimetabolit, das streng zellzyklusphasenabhängig wirkt (Wilson et al. 2006). Es interferiert an unterschiedlichen Stellen mit dem Nukleinsäure-Stoffwechsel und hemmt dadurch die Bildung von Thymidinphosphat und kann in RNA und DNA eingebaut werden [39]. Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Plasmaspiegel wird, eine Dauerinfusion von 5-FU favorisiert.

1.6.2. Radiotherapie

Wegen des hohen Rezidivrisiko von Kopf-Hals-Tumoren gehört die Radiotherapie zur Standardtherapie. Abhängig von der Tumorgöße kann bei kleinen Tumoren eine Heilung durch eine alleinige Strahlentherapie erzielt werden. Alle Patienten werden mit individuell angefertigten thermoplastischen Kopf-Hals-Masken während der Bestrahlung versorgt [33]. Tumore im Frühstadium (Tis, T1, T2) können durch die alleinige Radiotherapie bis zu 90% geheilt werden. Allerdings gilt diese Heilungsquote auch für die chirurgische Therapie [40]. Eine konventionelle Fraktionierung (5-mal wöchentlich Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy bis zu Gesamtdosen von 50 (adjuvant) bis >70 Gy (primär definitiv) ist als Standardtherapie anzusehen. Die Radiotherapie kann durch eine Hyperfraktionierung bzw. Akzelerierung intensiviert werden. Hierdurch wird, allerdings die Akuttoxizität der ganzen Therapie erhöht. Die konventionelle fraktionierte Radiochemotherapie hat sich als effizienter als die akzelerierte und hyperfraktionierte Radiotherapie erwiesen [33].

Zur Verbesserung der lokalen Rezidivrate bei lokal fortgeschrittenen Tumoren in Stadien III / IV wurde bereits eine postoperative Bestrahlung ein elementarer Bestandteil der Therapie etabliert. In mehreren Phase-III-Studien erfolgt die Bestrahlung konventionell fraktioniert bis zu einer Zielvolumendosis von 60-66 Gy [41, 42]. Zu schützende Risikoorgane bei der Strahlentherapie sind das innere und äußere Ohr, die Sehnerven, Chiasma, die Speicheldrüsen, das Myelon und das Stammhirn [33].

1.6.3. Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Obwohl die Radiochemotherapie mit mehreren Vorteilen für die lokoregionäre Kontrolle verbunden ist, erhöht es im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie die Akuttoxizität [43].

Aufgrund der negativen Auswirkung auf das Normalgewebe verursacht die Radiotherapie sowohl akute als auch späte Nebenwirkungen.

Als Akut werden die Komplikationen während oder unmittelbar nach der Therapie (< 3 Monate) bezeichnet [44]. Die **akuten Nebenwirkungen** sind durch folgende Symptome charakterisiert: Mukositis, Heiserkeit, Dysphagie, Hauttrockenheit, Erythem und dadurch bedingte Schmerzen [45]. G. Maschmeyer et al berichten zusätzlich von Dermatitis, Lymphödem, Xerostomie, Geschmacksverlust und Gewichtsverlust [46]. In der Regel führt die kombinierte Radiochemotherapie zu vermehrten Nebenwirkungen und verlangt besondere Erfahrung auf dem Gebiet der Supportivtherapie [43]. Mukositis stellt eine der Hauptnebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren dar [47]. Laut Rashad et al entwickeln alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während der Radiochemotherapie eine Mukositis. Dies kann letztendlich zu suboptimalen Therapieergebnissen führen [48]. Die Mukositis ist ein Resultat einer durch die Therapie verursachte Zelldepletion. Starke Mukositis ist bei den Patienten zu erwarten, die eine simultane Radiochemotherapie erhalten [49]. Die Mukositis wird als ein unabhängiger prognostischer Faktor bei Kopf-Hals-Tumoren bewertet; je stärker die Mukositis, desto besser die Prognose [21].

Bei stark ausgeprägten akuten Nebenwirkungen (Mukositis, Dysphagie), sind intravenöse Rehydratation, hochkalorische Ernährung durch eine perkutane endoskopische Gastroduodenostomie (PEG) oder einen zentralen Venenzugang notwendig. Zusätzlich ist die Einleitung einer adäquaten Schmerztherapie unentbehrlich. Maßgebend für die Dysphagie sind die Musculi constrictores pharyngis [50] [51] [52]. Diese werden bei der Radiotherapie soweit wie möglich geschont.

Per definitionem sind **späte Nebenwirkungen**, die Nebenwirkungen, die länger als 3 Monate anhalten bzw. manchmal Jahre nach Abschluss der Therapie auftreten. Diese sind nach [46] Pigmentierung, Fibrösen, Lymphödem, Teleangiektasien, Xerostomie, Geschmacksverlust, Kariesbildung, Osteoradionekrose. Die wichtigste Spätnebenwirkung der Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren ist die Xerostomie [53]. Dies kommt dadurch zustande, dass hohe Strahlendosen die Speicheldrüsen während der Therapie schädigen. Die Xerostomie kann unter anderem zu gesundheitlichen Problemen wie zum Beispiel Zahnkaries mit der mit der Folge einer sekundären Extraktion der Zähne führen. Deboni und Mitarbeiter haben in einer Studie von 41 Patienten berichtet,

dass 58,2 % der Patienten die Mundtrockenheit als die schlechteste Nebenwirkung eingestuft hatten. An zweiter Stelle der unertragbaren Nebenwirkungen in dieser Studie war die Dysphagie 14 % [53]. Laut Nguyen et al ist die Xerostomie in 77 % der Fälle bei Kopf-Hals-Tumoren als späte Nebenwirkung zu finden [1].

Die Xerostomie wird durch moderne Bestrahlungsmethoden wie z.B IMRT positiv beeinflusst, dabei können auch relativ höhere Strahlendosen zur Behandlung eingesetzt werden [50].

2. Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit sind onkologische Ergebnisse und Verträglichkeit der Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen bösartigen Kopf-Hals-Tumoren nach dem Fietkau-Schema. Das Patientenkollektiv stammt von der strahlentherapeutischen Klinik der Universität Düsseldorf.

Die Patienten wurden vom Jahr 2004 bis einschließlich 2012 behandelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 43 Monate. Es wurden sowohl akute als auch chronische Nebenwirkungen, die durch die Therapie entstanden sind, erhoben. Der Stichtag für die Auswertung war der 31.05.2012.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Patientengut

Das Patientenkollektiv besteht aus 91 Patienten mit lokalen fortgeschrittenen malignen Kopf-Hals-Tumoren, die adjuvant in der strahlentherapeutischen Klinik der Universität Düsseldorf nach dem „Fietkau-Schema“ radiochemotherapiert wurden. Die noch lebenden Patienten wurden aufgrund einer Befragung und einer körperlichen Untersuchung einbestellt. Verstorbene Patienten sind über die Einwohnermeldeämter ermittelt worden. Das Sterbe- Rezidiv- und Metastasierungsdatum von allen Patienten wurden erfasst. Alle Patienten mussten vorgegebene Einschlusskriterien erfüllen. Das Stadium der Krankheit wurde auf Basis der histologischen und klinischen Untersuchung, Röntgenaufnahmen bzw. CT oder MRT festgestellt. Die Patienten hatten Plattenepithelkarzinome in der Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Pharyngopharynx und Nasopharynx. Es wurden zwei Cup-Syndrom registriert.

Eine makroskopische Tumorresektion wurde bei allen Patientendurchgeführt.

Einschlusskriterien für die Datenerhebung sind alle Patienten, die nach dem Fietkau-Schema behandelt worden sind

Die Indikation bestand, sofern ein oder mehrere folgender Hochrisiko-Faktoren vorlagen:

- Tumor-Stadium pT4 bzw. pT3, R1,
- Mehr als drei Lymphknotenmetastasen,
- Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch oder Gefäßinvasion in der Nachbarschaft befallener Lymphknoten.

Dazu gehörten auch:

- Die Chemotherapiefähigkeit, d. h. die kardiologische Abklärung bzgl. der 5-FU-Applikation und eine Leukozytenzahl über 2.000 Zellen/ μ l, einer Thrombozytenzahl über 100.000/ μ l und eine Kreatinin-Clearance von über 60 ml,
- Keine Fernmetastasierung,

- Alter zwischen 18 und 85 Jahren,
- Karnofsky-Status über 60 % und
- Eine abgeschlossene Zahnsanierung.

Am frühesten wurde die Radiochemotherapie 3 Wochen und spätestens 20 Wochen nach der chirurgischen Therapie eingeleitet. Durchschnittlich betrug die Zeit zwischen Operation und Radiochemotherapie 7 Wochen. Die mediane Zeit zwischen Operation und Radiochemotherapie betrug 6,6 Wochen.

3.2. Radiotherapie

Alle Patienten wurden nach standardisierter 3-dimensionaler Computerplanung perkutan unter Maskenfixation bestrahlt. Das klinische Zielvolumen (CTV) wird definiert als das Gewebe, was den zu entfernenden Tumor enthält. Das CTV1 enthält den Primärtumor, befallene Lymphknoten und 15 mm Sicherheitsraum, anatomisch sinnvoll als Hochrisikoreal modifiziert [54, 55]. Das CTV 2 bezeichnet die anatomischen Areale, die erhöhte Rezidivgefahr ausgesetzt sind zuzüglich CTV 1. [55]. Das CTV 3 wird definiert als das CTV 1 plus CTV 2 und die histologisch nicht befallenen Lymphknotenareale [56].

Das PTV wird generell definiert als ein geometrisches Konstrukt, welches das CTV enthält. Es wird im allgemein bei Maskenfixation als das CTV plus 5 mm Sicherheitssaum betrachtet [9, 57]

In dieser Arbeit wurde das PTV 1 mit 64 Gy, PTV 2 mit 56 Gy und das PTV 3 mit 50 Gy bestrahlt. Es wurde eine Dosis von fünfmal 2 Gy pro Woche unter Verwendung eines 6-15MV-Photonen-Linearbeschleunigers gegeben.

3.3. Chemotherapie

Alle Patienten erhielten gleichzeitig zur Radiotherapie zwei Zyklen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin 20 mg/m² KOF / Tag als Kurzinfusion und 5-FU 600 mg/m² KOF / Tag als Dauerinfusion am Tag 1 bis 5 in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Die i.v. Cisplatin-Gabe [im 250 ml 0,9 % NaCl; im Bypass 500 ml 10 % Mannit über 30 Min. täglich (Tag 1 bis 5)] erfolgte nach Überprüfung der Chemofähigkeit,

kardiologischer Abklärung, antiemetischem Schutz und Prähydratation mit 500 ml 0,9 % NaCl. Die Kreatinin-Clearance musste mindestens 60ml/min betragen. Die 5-FU-Gabe wurde über 24 Stunden in 1000 ml 0,9 % NaCl über fünf Tage gegeben. Der zweite Zyklus wurde nach dem oben genannten Schema in der fünften Bestrahlungswoche (auf S. - 12 -) durchgeführt. Eine Patientin aus unserem Kollektiv mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml bekam anstatt des nierentoxischen Cisplatin die Chemotherapiesubstanz Carboplatin mit 60 mg/m² KOF / Tag am Tag 1 bis 5 in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund einer reduzierten Nierenleistung Mitomycin C mit 10 mg/m² KOF am Tag 1 und 36 verabreicht.

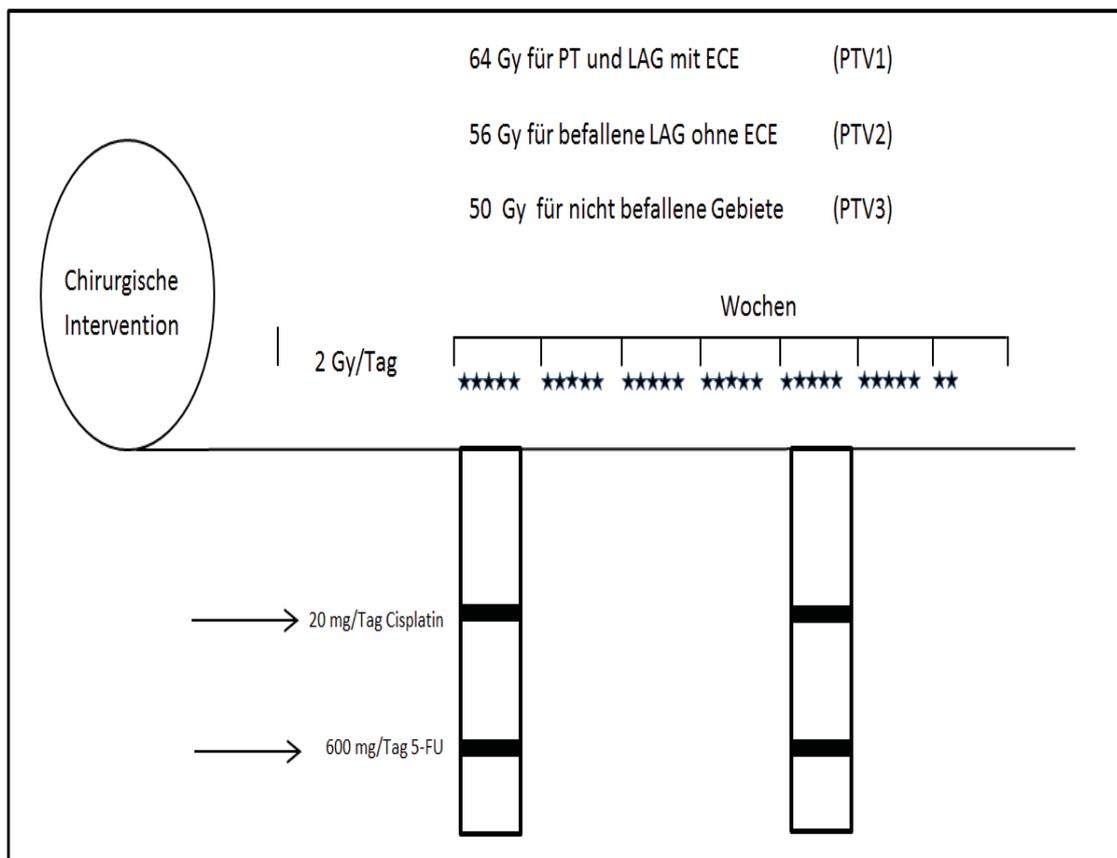


Abb. 1: Therapieschema nach Fietkau et al 2006

3.4. Supportivtherapie

Beim Auftreten vom radiogenen Erythem wurde bei Grad I-II eine panthenolhaltige Salbe, bzw. bei stärkerer Hautreaktion Grad II-III eine kortikoidhaltige Salbe verordnet.

Beim Auftreten von Mukositis wurde je nach Schweregrad mit Mundspüllösungen verschiedener Wirkstoffkombinationen und Stärken und bei Bedarf mit systemischen Schmerzmitteln therapiert.

PEG-Anlagen wurden bei 22 Patienten aufgrund erschwerten Schluckens bevor und bei 23 Patienten während der Radiochemotherapie angelegt. Insgesamt wurden 4 Patienten während der Radiochemotherapie komplett parenteral ernährt.

Acetylcystein (ACC 600) wurde zur Behandlung von zäher Schleimproduktion eingesetzt.

Es wurde von der Alkoholeinnahme und vom Rauchen während der Therapie abgeraten.

Zur Datenerhebung wurde der unten stehende Fragebogen verwendet.

1. Name		
2. Adresse		
3. Geburtstag		
4. Diagnose		
5. Therapiezeitraum		
6. Letzte Nachsorge		
7. Gewicht	Vor Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
8. Dysphagie (CTC 4.0 für die Akutnebenwirkung und LENT-SOMA für die Spätnebenwirkung)	Vor Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
9. Problem mit Zungenbeweglichkeit		
10. Gebiss/Prothese		
11. Hautfibrose (LENT-SOMA)		
12. Nahrungsaufnahme (Oral /PEG)	Vor Therapie	
	Während Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
13. Mundtrockenheit (LENT- SOMA)		
14. Behandlung der Mundtrockenheit		
15. Tracheostoma		
16. Nikotin		
17. Beruf		
18. Therapiezufriedenheit 1=sehr zufrieden, 2=zufrieden, 3=weniger zufrieden, 4=nicht zufrieden		
19. Lebensqualität 1=sehr gut, 2=gut, 3=weniger gut, 4=nicht zufrieden		
Datum der Erhebung		

Abb. 2: Fragebogen

3.5. Statistik

Das Gesamtüberleben wurde von dem Zeitpunkt der Therapieabschluss bis zum Tod der Patienten kalkuliert. Der Stichtag für die Auswertung war der 31.05.2012. Die Auswertung von Überlebensdaten wurden mit dem Software SPSS durchgeführt und ist grafisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt [58]. Um die Überlebenskurven miteinander zu vergleichen, wurde der P-Wert (Log-Rank und Breslow) bestimmt. Die Nebenwirkungen, Mukositis, Dysphagie und Xerostomie wurden nach der CTC-und LENT-SOMA-Graduierung ausgewertet.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientencharakterisierung

91 Patienten mit lokal fortgeschrittenen operablen Kopf- und Hals-Tumoren wurden ab 2004 bis 2012 in der strahlentherapeutischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt.

Geschlechterverteilung

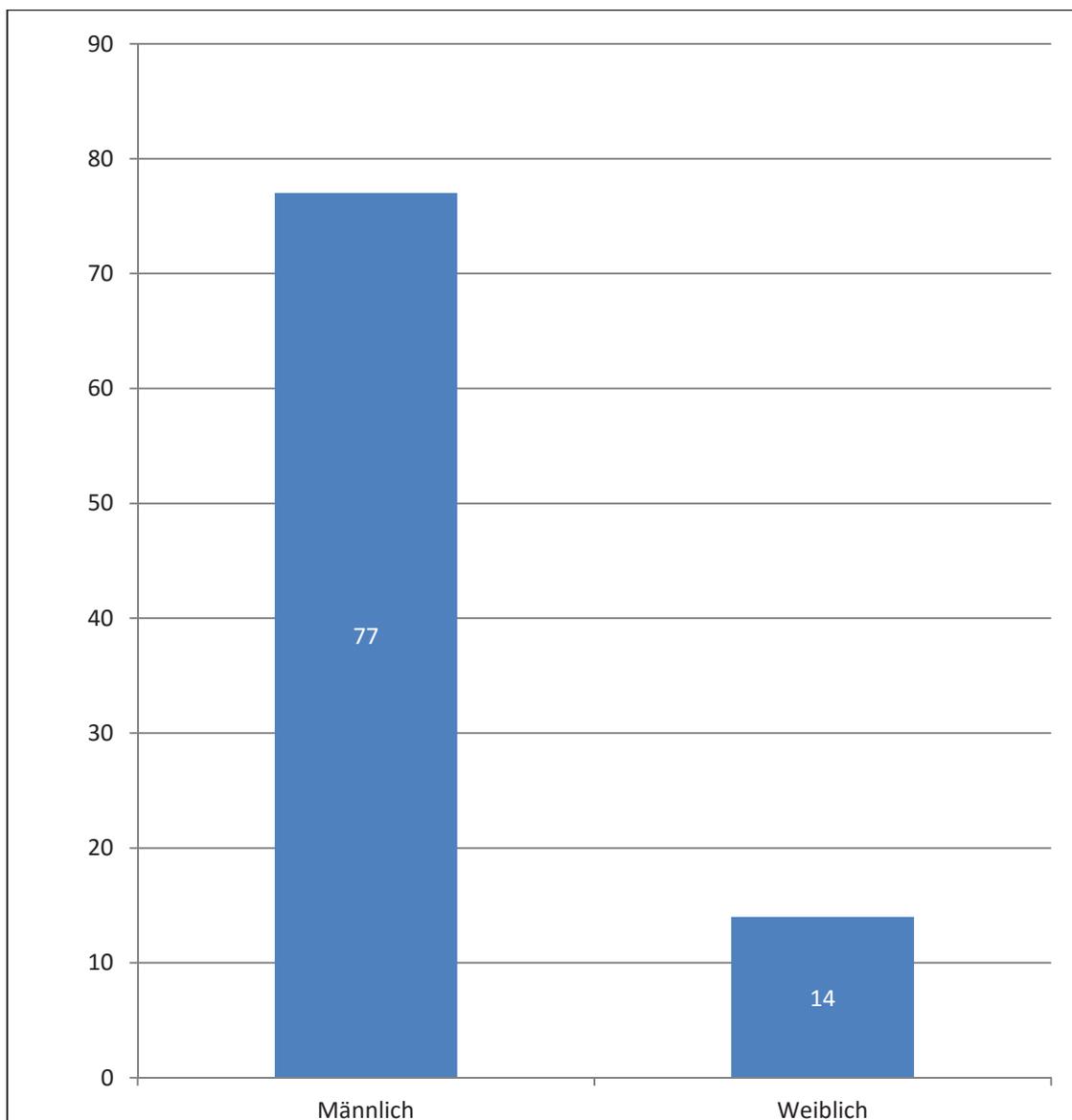


Abb. 3: Geschlechterverteilung (absolute Zahlen)

Geschlechterverteilung

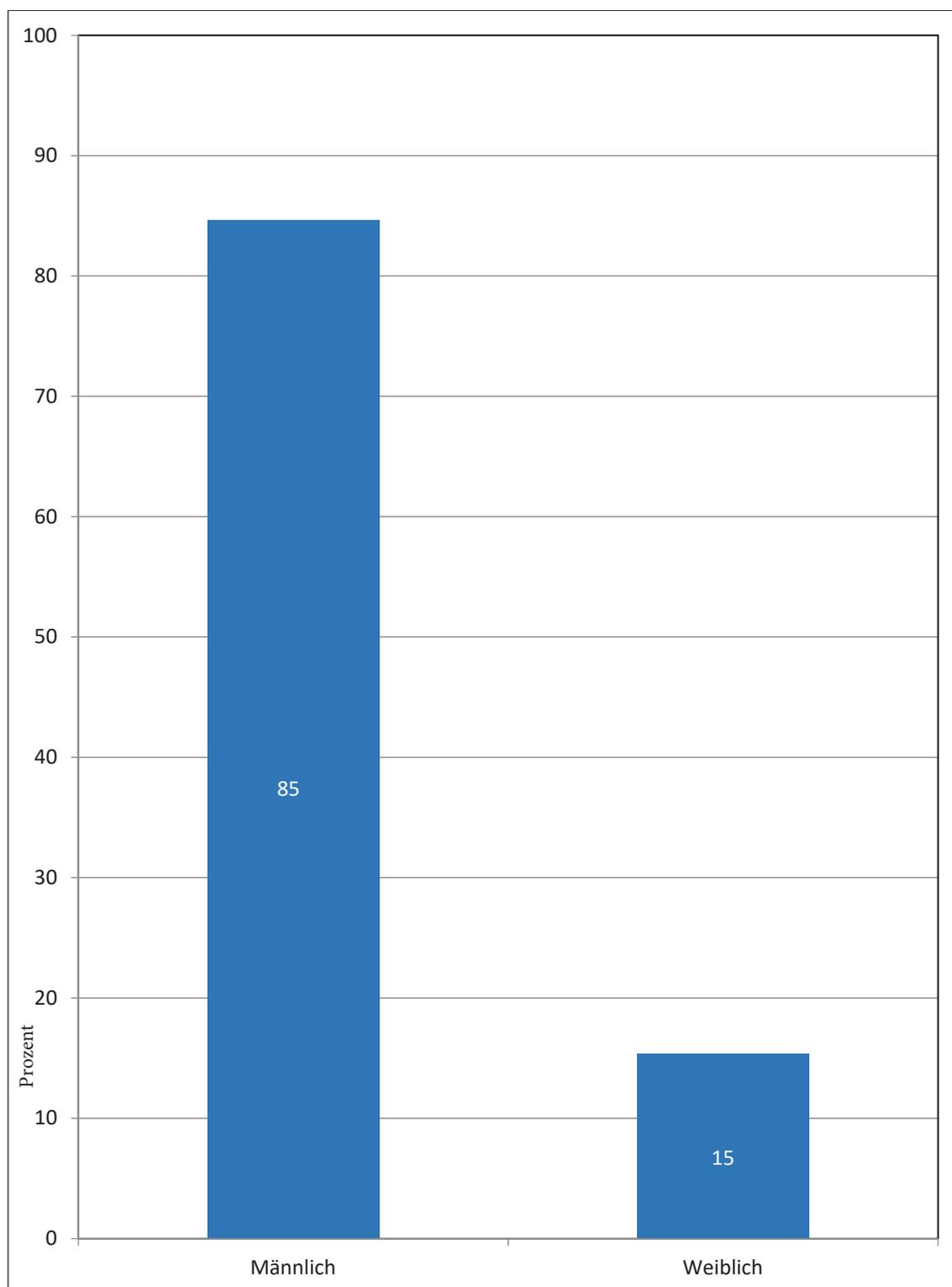


Abb. 4: Geschlechterverteilung (Prozentangaben)

Medianes Alter

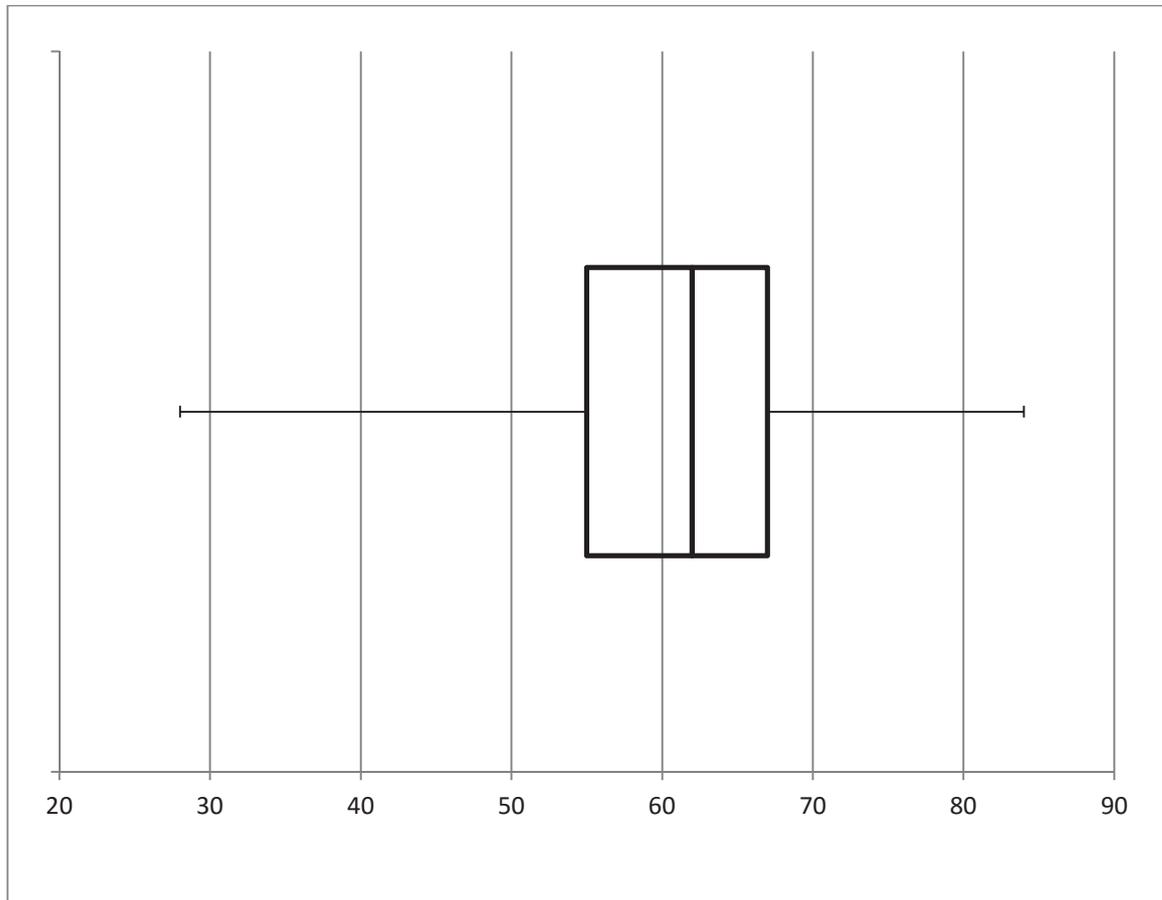


Abb. 5: Medianes Alter

Das Alter der Patienten befand sich zwischen 28 und 84 Jahren mit einem Durchschnitt von 61 Jahren. Die Männer machten den Großteil (85 %) mit 77 Fällen, während die Frauen einen Anteil von (15 %) 14 Fälle bildeten. Das mediane Alter betrug bei der Datenerhebung 62 Jahre. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 87 Monate, während die Mindestnachbeobachtungszeit nach Therapieende 14 Monate ergab. Die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten ergab zum Zeitpunkt der Datenerhebung 43 Monate.

Tumorlokalisationen

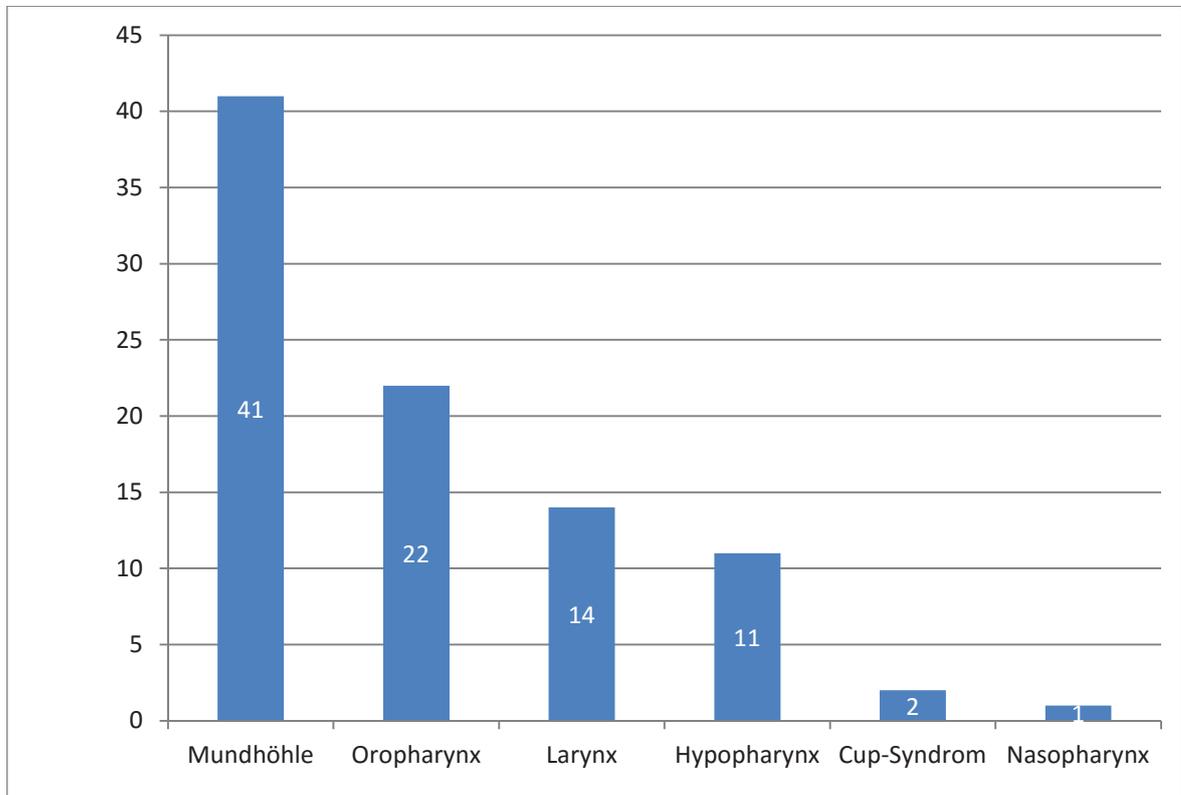


Abb. 6: Tumorlokalisationen (absolute Zahlen)

Primärtumore machten den Großteil mit 76 Fällen (84%) aus, während die Zahl der Rezidive mit 15 Fällen einen Anteil von 16% bildete.

Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven war insgesamt 11 Monate. Bei Patienten, die zwischen 2004 und 2008 behandelt wurden, wurden Rezidive nach einer medianen Zeit von 8 Monaten nachgewiesen. Bei denen, die zwischen 2008 und 2012 behandelt wurden, wurden Rezidive nach einer medianen Zeit von 21 Monaten festgestellt.

Es wurden insgesamt 4 Patienten mit Fernmetastasen beobachtet, 3 davon hatten Lungenmetastasen und ein Patient hatte eine ossäre Metastase. Die mediane Zeitdauer

bis zum Nachweis der Lungenmetastasen war 1 Monat. Die ossäre Metastase wurde erst 24 Monate nach Therapieende festgestellt.

Fernmetastasen

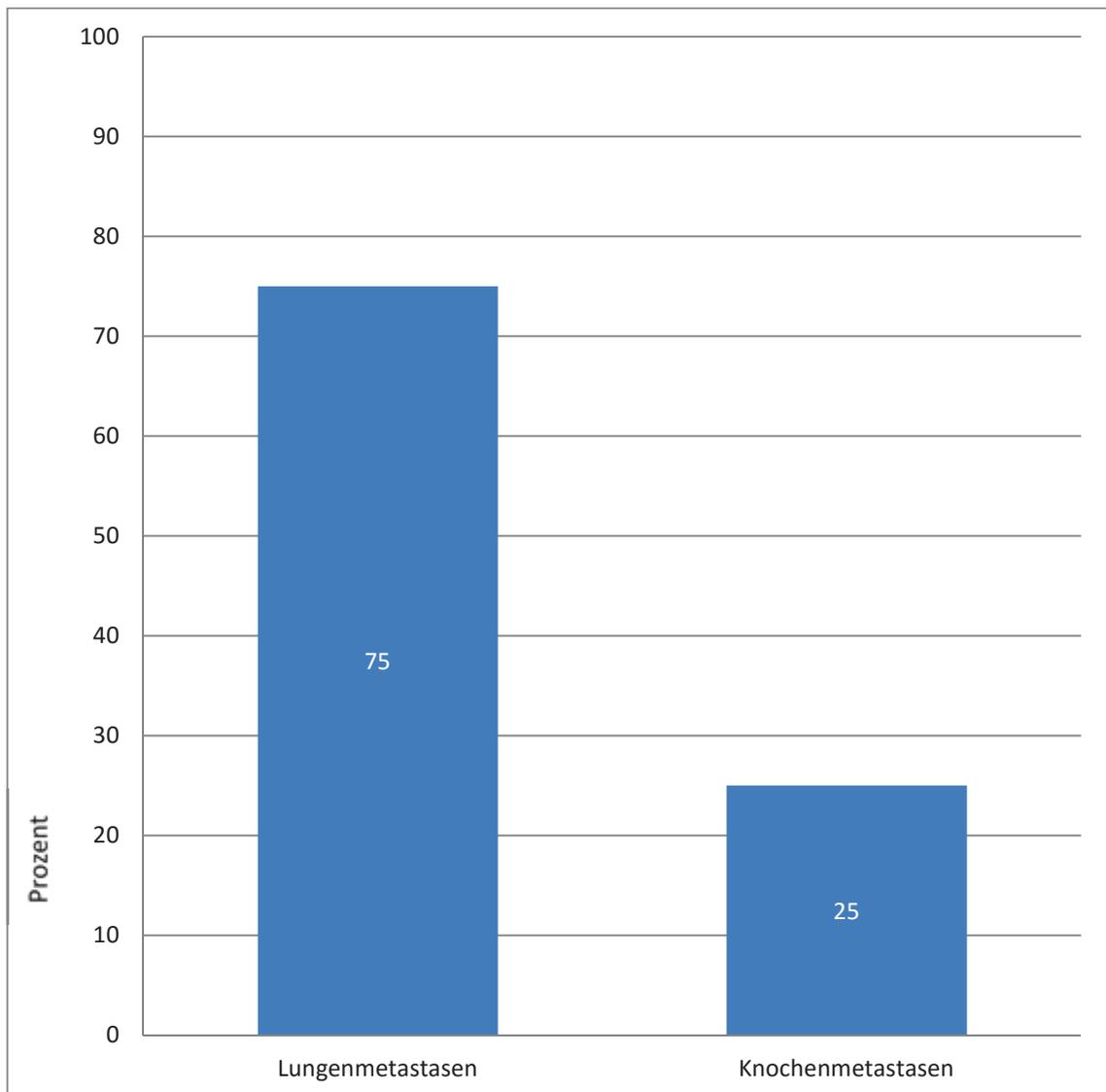


Abb. 7: Fernmetastasen in Prozent

Die Tumoren waren in der Mundhöhle, im Oropharynx, Larynx, Hypopharynx und im Nasopharynx lokalisiert. Zwei Cup-Syndrome wurden registriert.

Die klinische Stadieneinteilung der Tumore ist unten abgebildet:

	N0	N1	N2	N2a	N2b	N2c	N3	Summe
T1	6	1	0	3	5	4	0	19
T2	5	7	0	1	12	3	2	30
T3	7	6	0	0	4	1	0	18
T4	6	1	0	0	2	3	0	12
T4a	1	3	0	0	3	2	0	9
T4b	0	0	0	0	0	0	0	0
Tis	0	1	0	0	0	0	0	1
TX	0	1	0	0	1	0	0	2
Summe	25	20	0	4	27	13	2	91

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung der Tumore

T-Stadien der Tumore

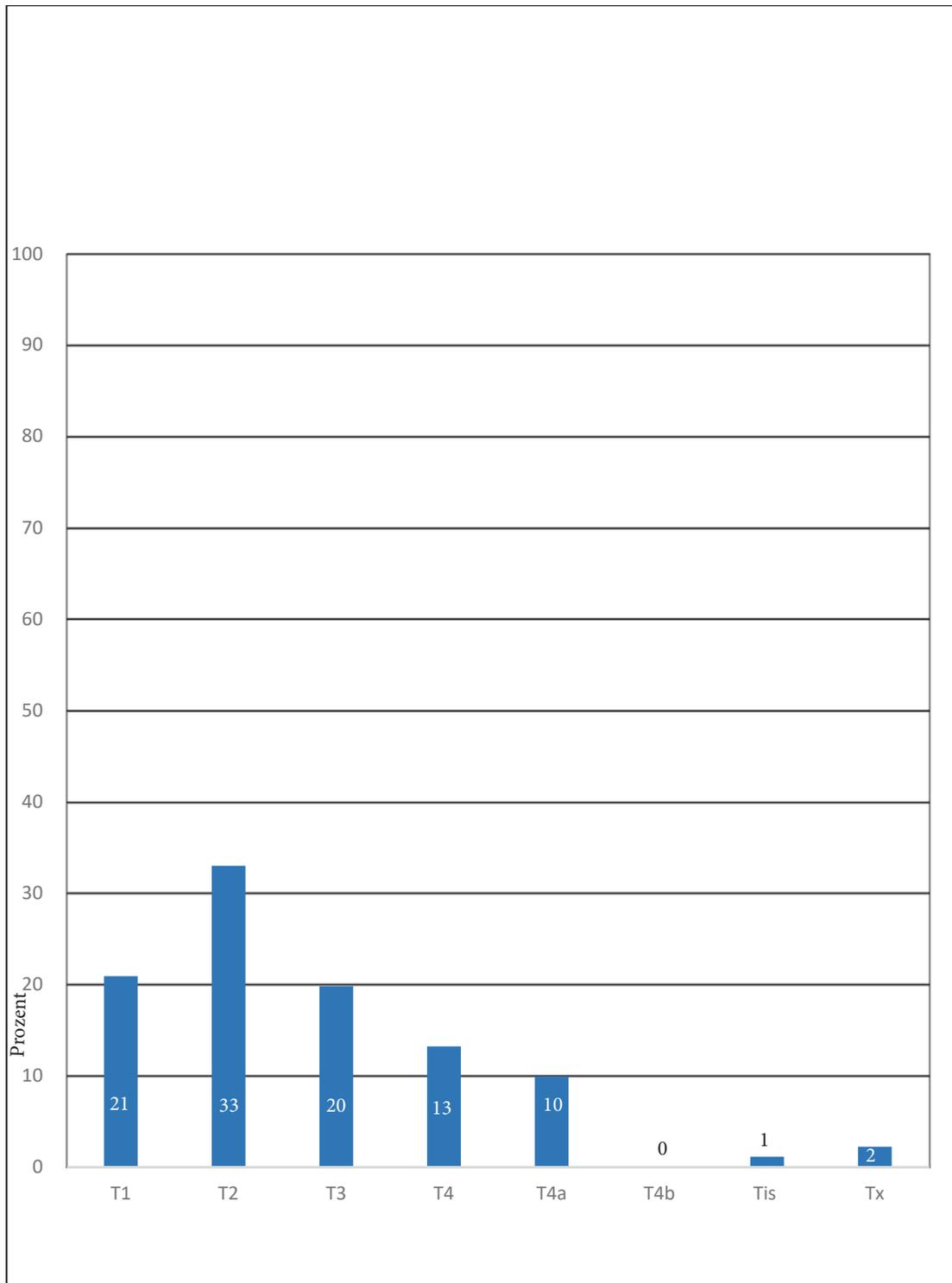


Abb. 8: T-Stadien der Tumore in Prozent

Resektionsstatus/Kapseldurchbruch

Ausprägung (Resektionsstatus/Kapseldurchbruch)	Patientenzahl
R0 ohne Kapseldurchbruch	32
R0 mit Kapseldurchbruch	21
R1 ohne Kapseldurchbruch	23
R1 mit Kapseldurchbruch	10
R2 ohne Kapseldurchbruch	0
R2 mit Kapseldurchbruch	1
R nicht dokumentiert	2
Cup Syndrom	2
Summe	91

Tabelle 2: Resektionsstatus/Kapseldurchbruch

Resektionsstatus/Kapseldurchbruch

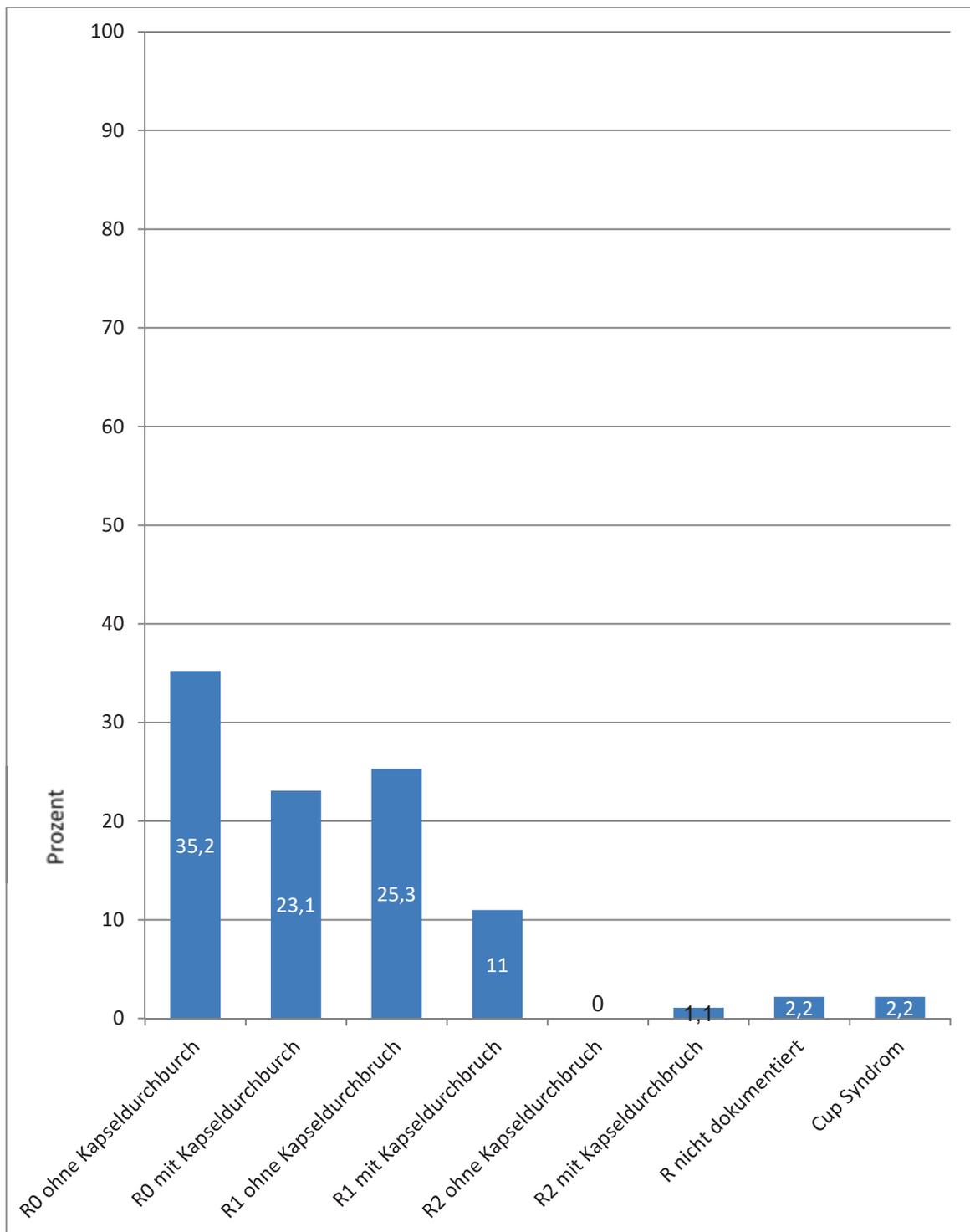


Abb. 9: Resektionshöhle/Kapseldurchbruch in Prozent

4.2. Akute Nebenwirkungen der Radiochemotherapie (zusammengefasst Grad 1-4)

Die Patienten in dieser Studie erlitten hauptsächlich unter den Nebenwirkungen: Mukositis, Dysphagie, Erytheme, Epitheliolyse, Ödeme und Verschleimung.

Die Abbildung 10 zeigt die Prozentzahl der Patienten, die unter den jeweiligen akuten Nebenwirkungen gelitten hatten.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen in dieser Datenerhebung waren die Dysphagie (78%), Mukositis (67%) und das Erythem (55%).

Akute Nebenwirkungen

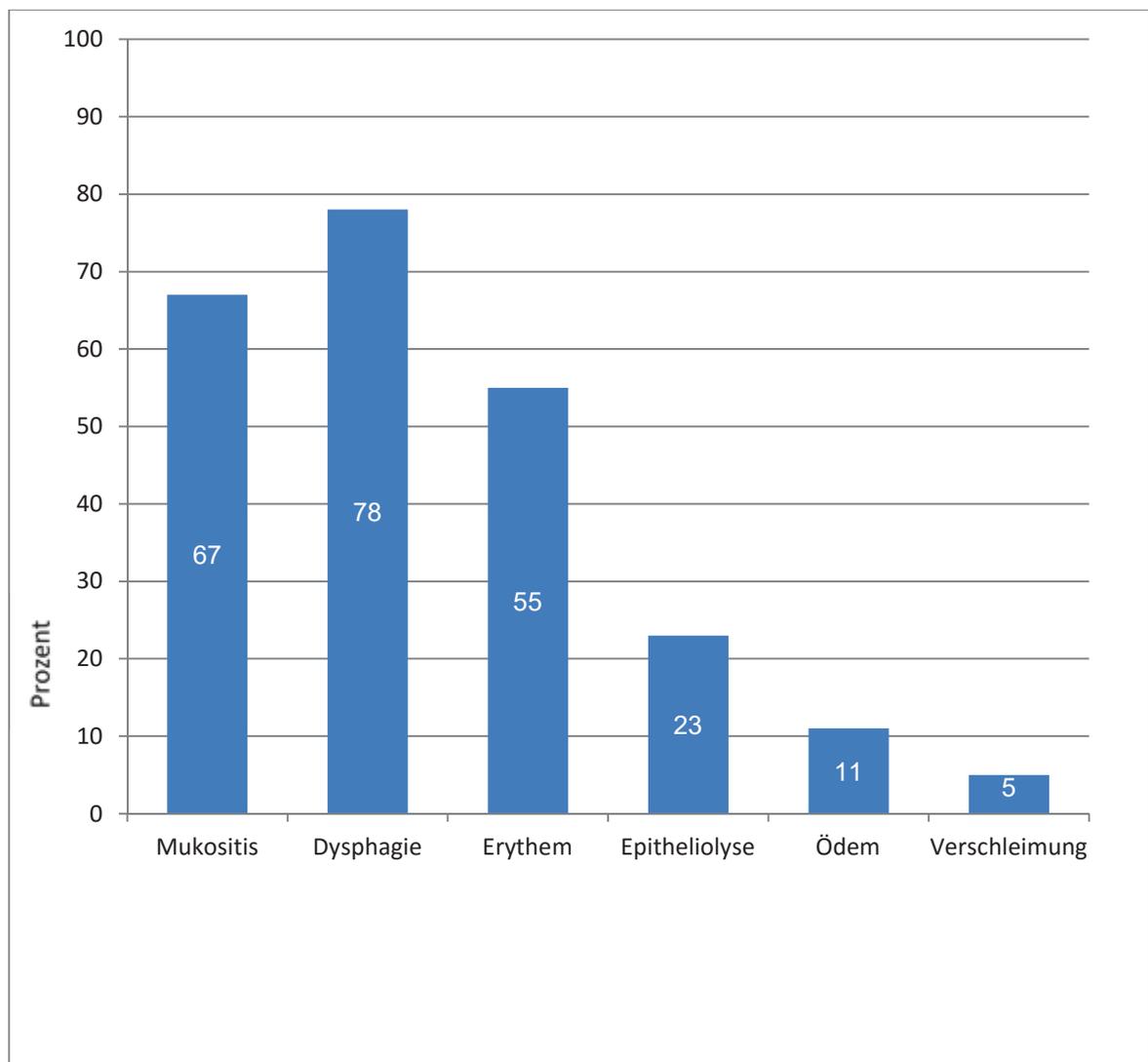


Abb. 10: Übersicht über die akuten Nebenwirkungen (Prozentangaben ohne Gradeinteilungen)

Mukositis (Akut)

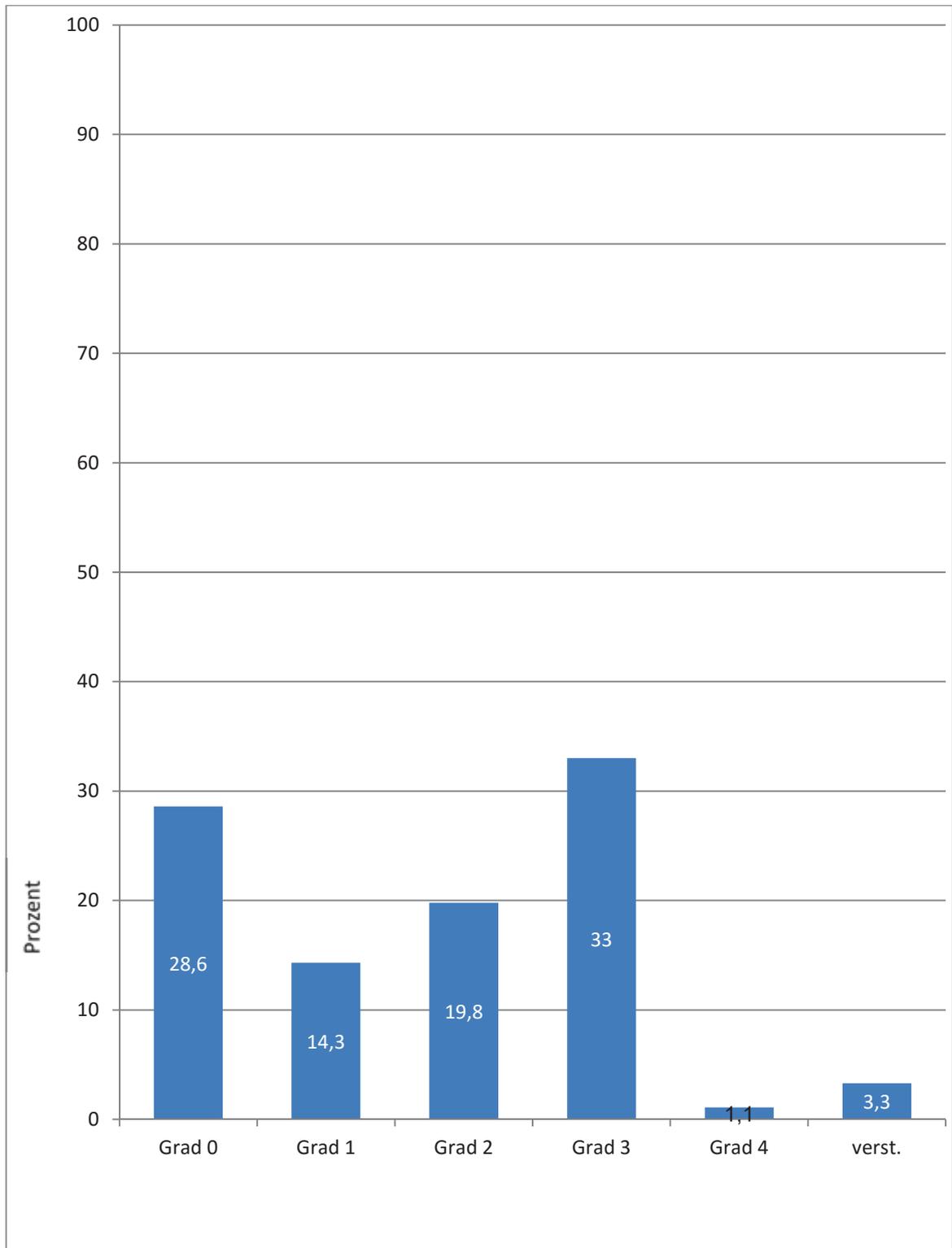


Abb. 11: Graduierung der Mukositis in Prozent (akute Nebenwirkung)

Dysphagie (Akut)

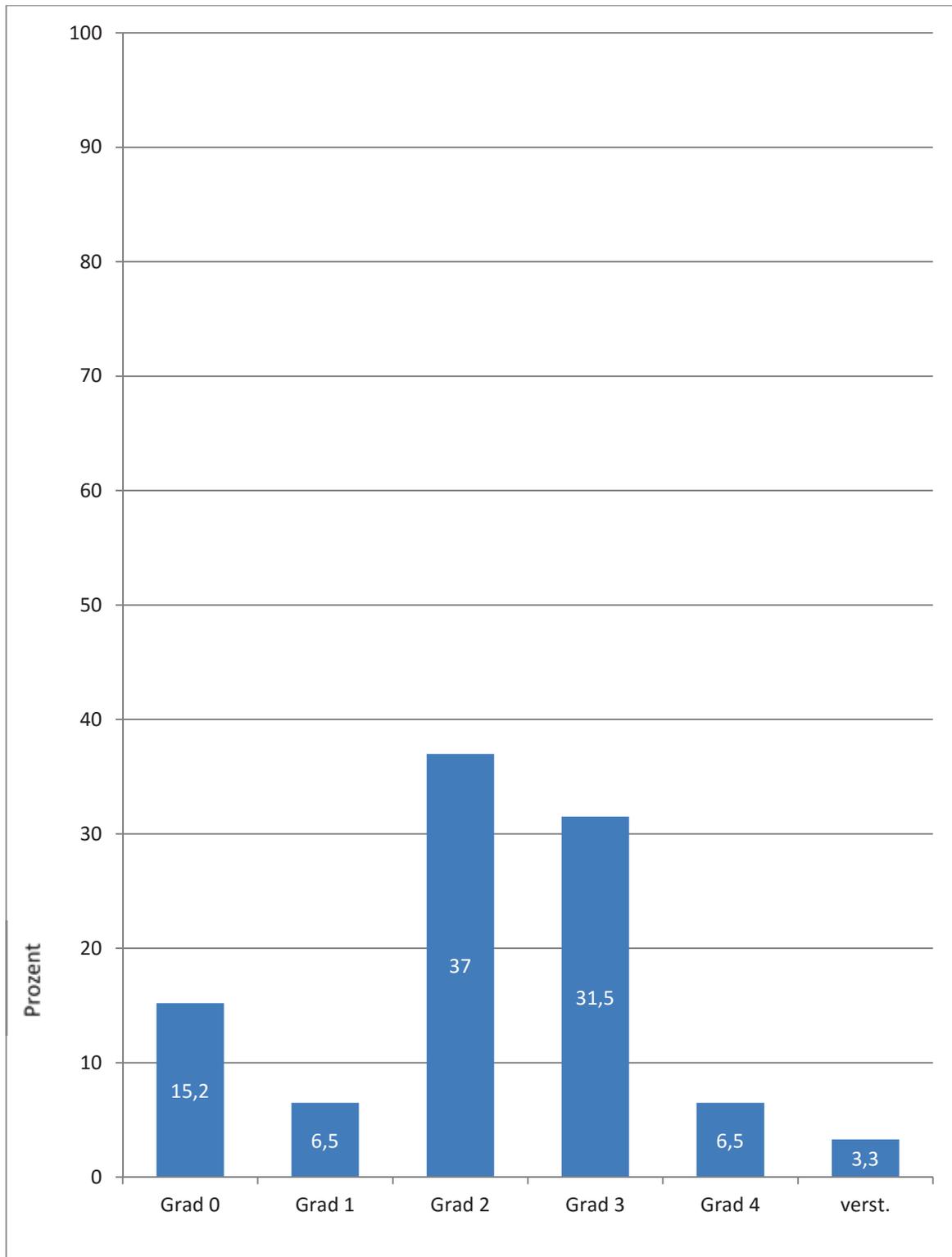


Abb. 12: Graduierung der Dysphagie in Prozent (akute Nebenwirkung)

Ernährung mittels PEG

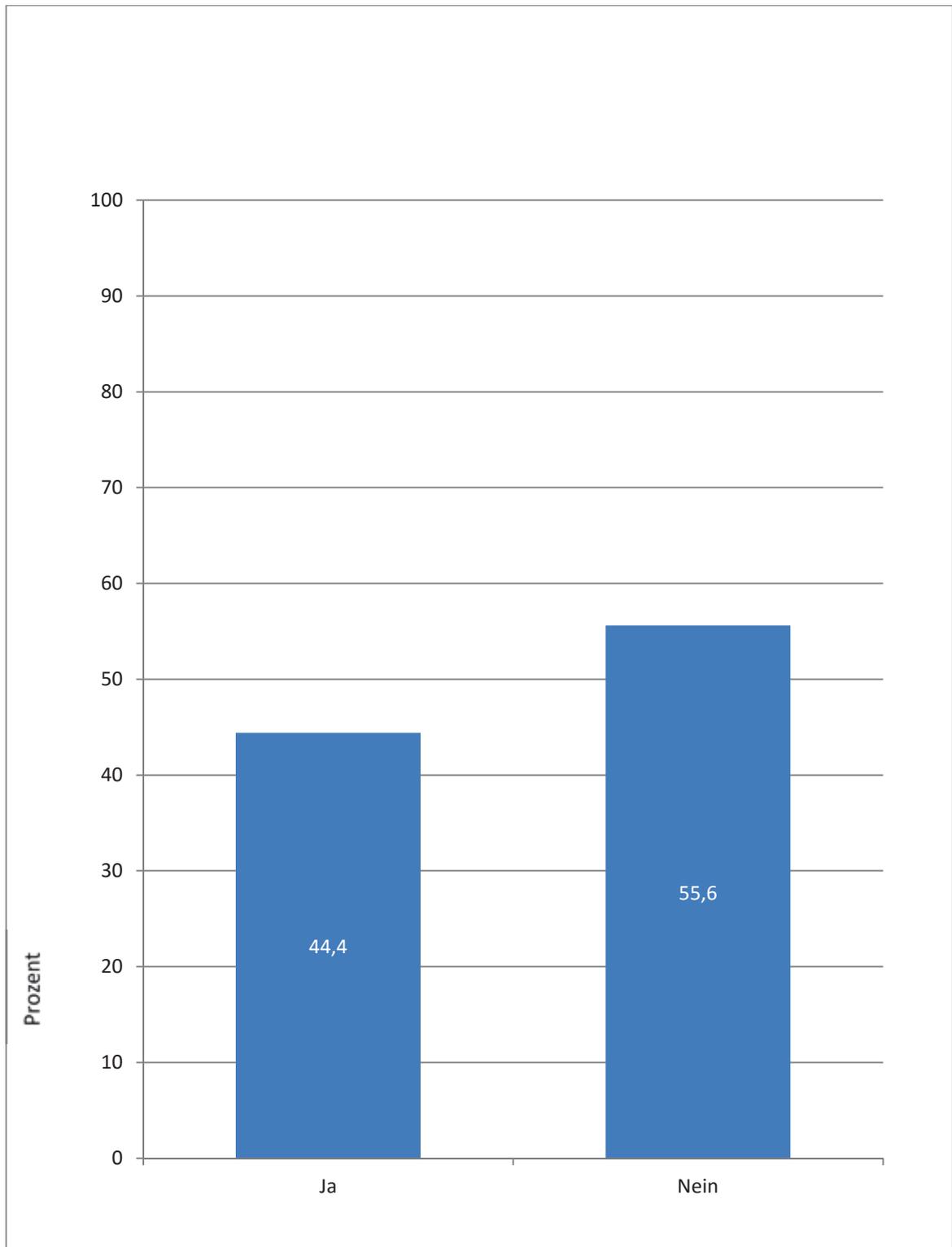


Abb. 13: Ernährung mittels PEG während der Therapie in Prozent

PEG-Anlage vor oder während der Therapie

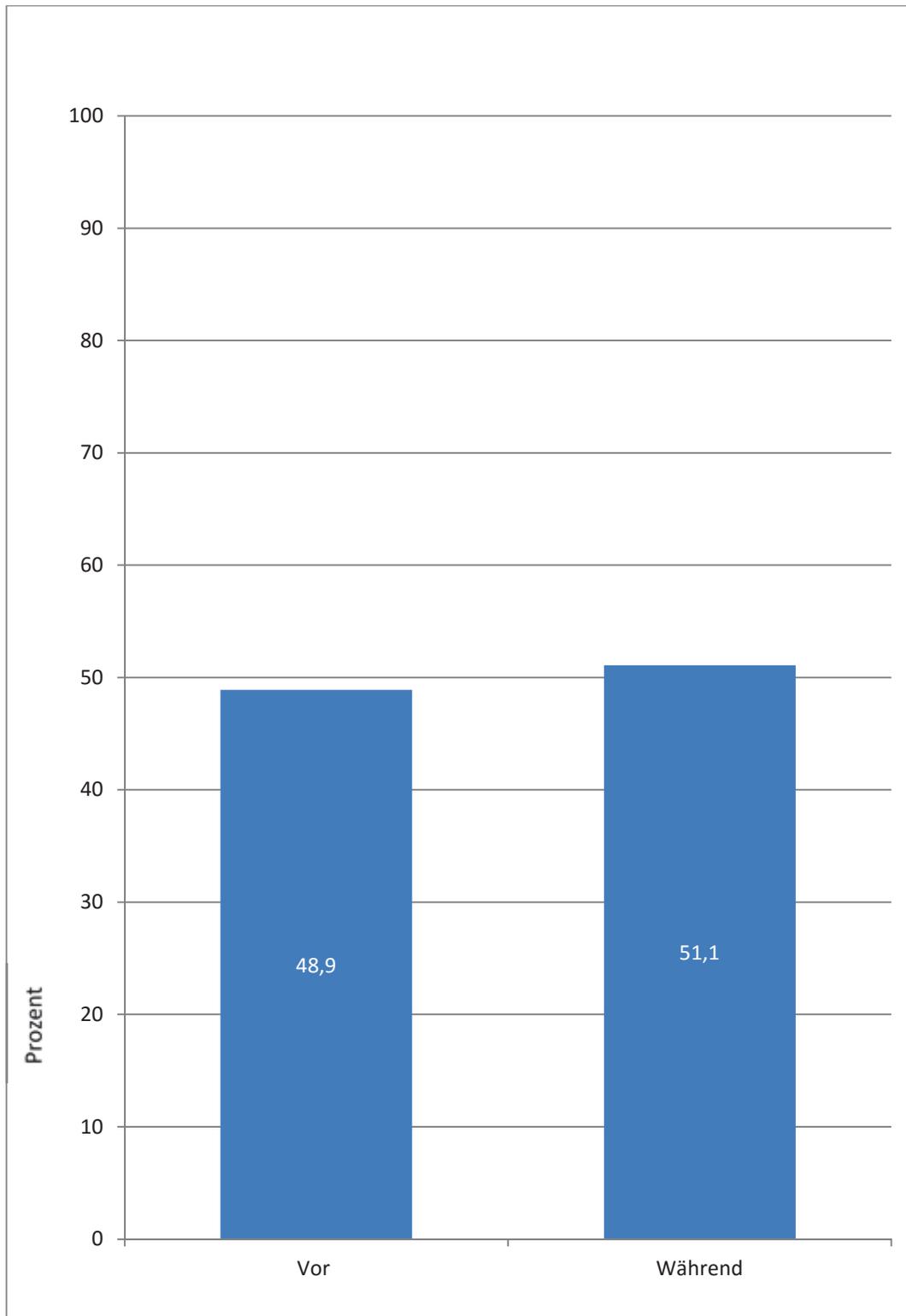


Abb. 14: PEG-Anlage vor oder während der Therapie in Prozent

Ernährungsart (2004-2008)

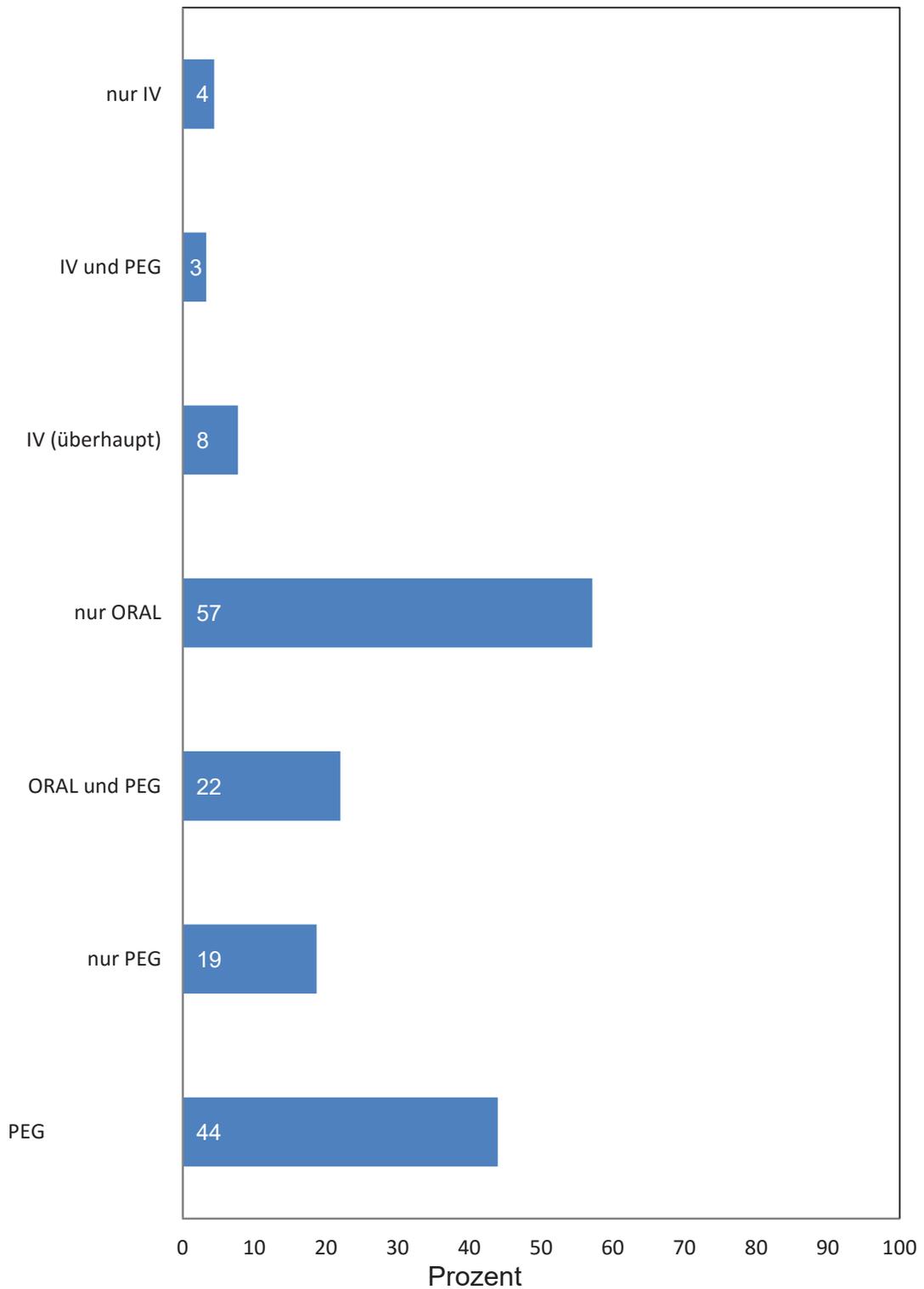


Abb. 15: Ernährungsart während der Therapie in Prozent (2004-2012)

Ernährungsart (2008-2012)

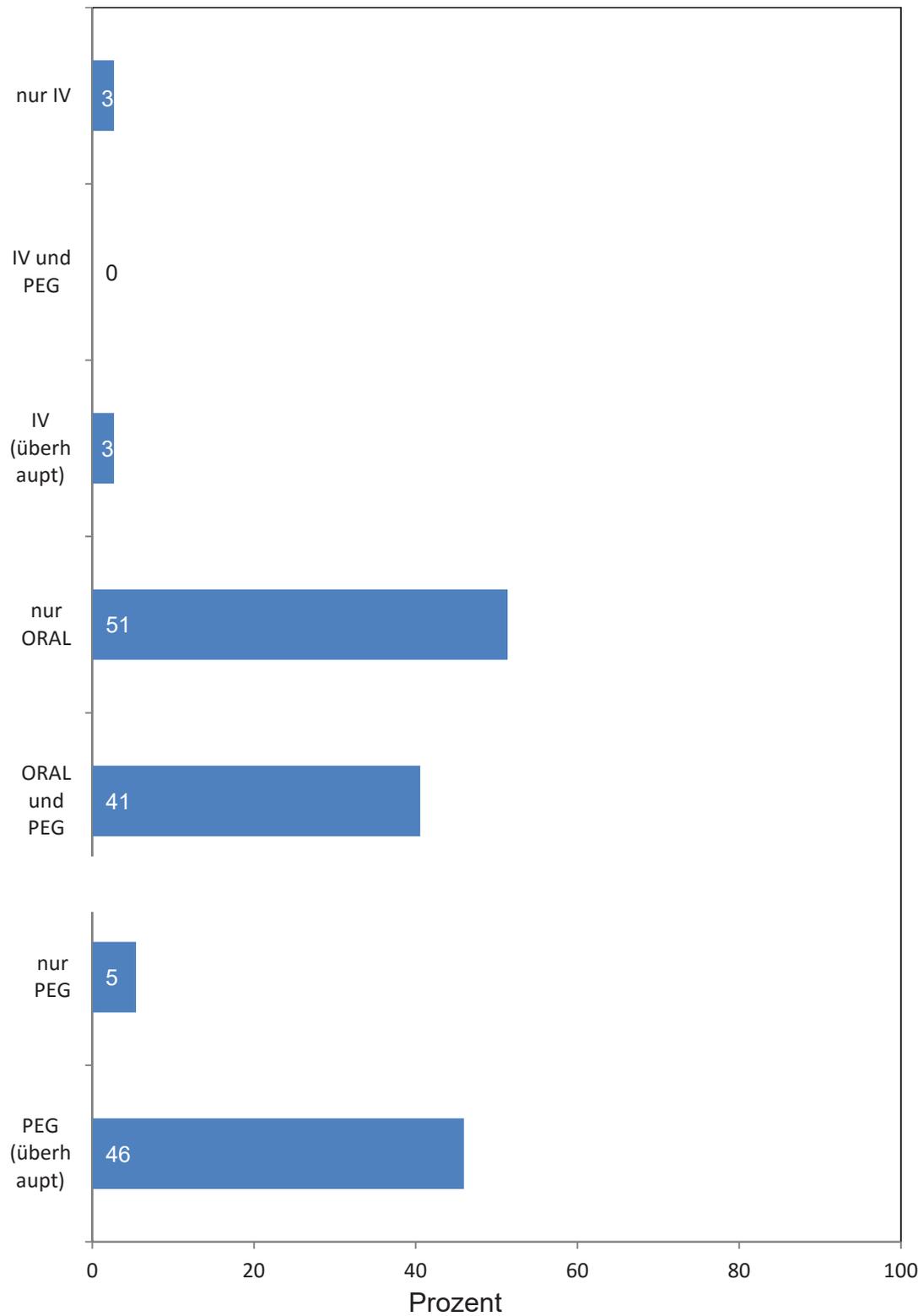


Abb. 16: Ernährungsart während der Therapie in Prozent (2008-2012)

Mediane Ernährungsdauer (2008-2012)

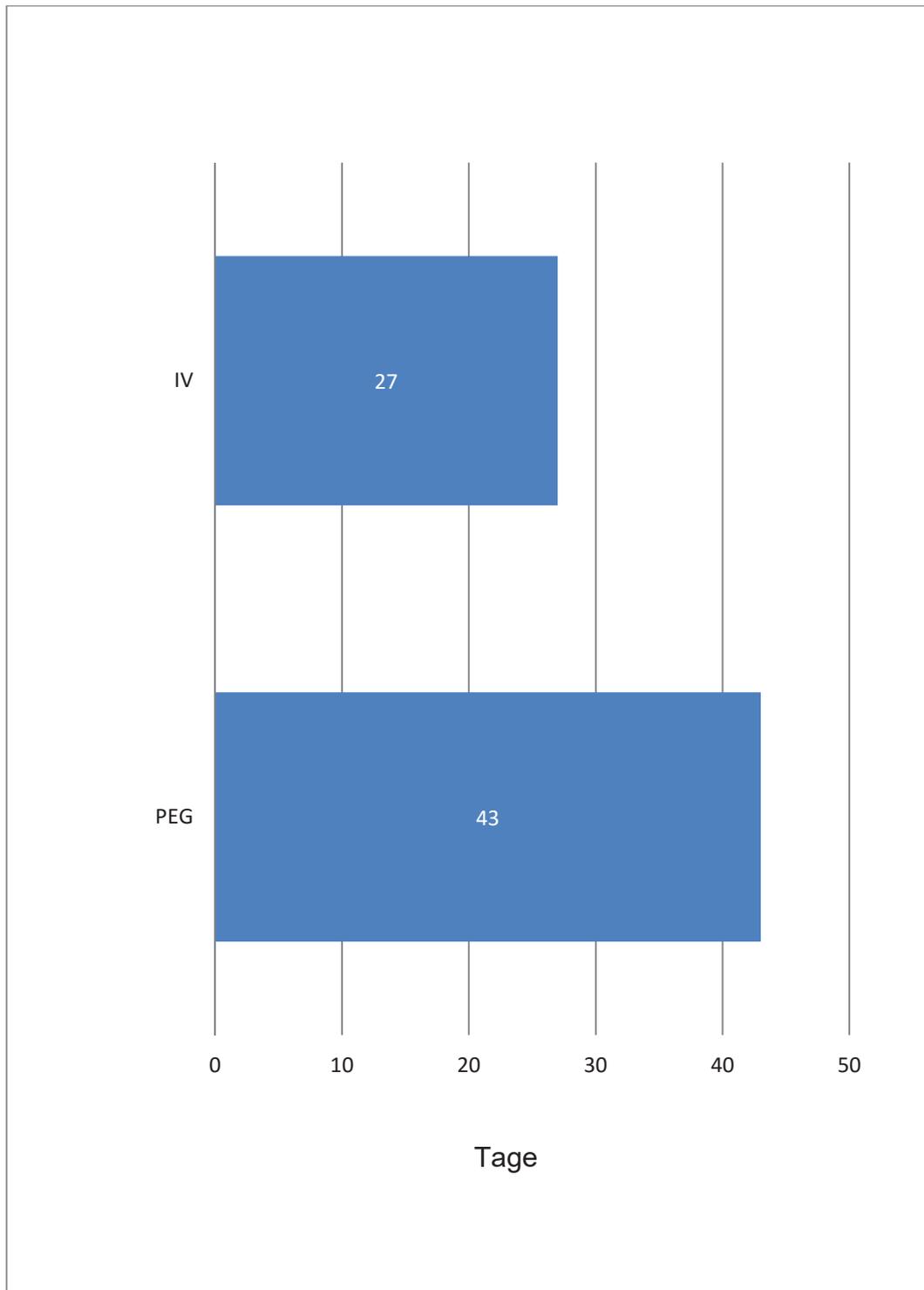


Abb. 17: Mediane Ernährungsdauer mittels PEG/IV-Zugang während der Therapie (2008-2012)

Aufgrund der Mukositis und Dysphagie werden Patienten mit PEG-Anlagen vor oder während der Therapie versorgt, um die Nahrungszufuhr sicherzustellen. In dieser Studie wurden insgesamt 40 Patienten (44%) über eine PEG-Sonde ernährt. Es wurden insgesamt 22 Patienten (49%) vor der Therapie und 23 Patienten (51%) während der Therapie mit PEG-Anlagen versorgt.

Obwohl einige Patienten mit PEG-Anlagen versorgt wurden, wurden sie während der Therapie sowohl oral als auch über die PEG-Sonde ernährt. Die Nahrungsaufnahme erfolgte bei anderen entweder ausschließlich oral oder selten intravenös (über einen zentralen Venenzugang) trotz PEG-Anlage.

Für Patienten, die ab 2008 bis 2012 behandelt wurden, war die mediane Dauer der IV- und PEG-Ernährung jeweils 27 und 43 Tage. Die Standardabweichung für die Ernährungsdauer mittels PEG in dieser Gruppe (2008-2012) war 16 Tage. Nur ein Patient in der 2008 bis 2012 Gruppe wurde vollständig IV ernährt.

4.3. Späte Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

In dieser Arbeit wurden die Spätnebenwirkungen definiert als Nebenwirkungen, die noch nach 3 Monaten nach Beginn der Therapie persistieren. Mögliche Spätnebenwirkungen sind: Xerostomie, Osteonekrose, Kieferklemme, Hautfibrose, Heiserkeit, Dysfunktion der Schilddrüse, Geschmacksstörung, Mittel- und / oder Innenohrschädigung, Ösophagus-Strikturen und Zahnkaries [33].

In dieser Arbeit waren folgende Spätnebenwirkungen bei den Patienten zu erheben. Dysphagie, Mundtrockenheit, Erythem, Ödeme, Verschleimung, Geschmacksstörung, Hautfibrose. Das unten stehende Diagramm zeigt die Häufigkeit der Beschwerden in Prozentangaben.

Die häufigsten späten Nebenwirkungen in dieser Datenerhebung waren die Dysphagie, Mundtrockenheit, das Ödem und das Erythem.

Spätnebenwirkungen - Prozentangaben

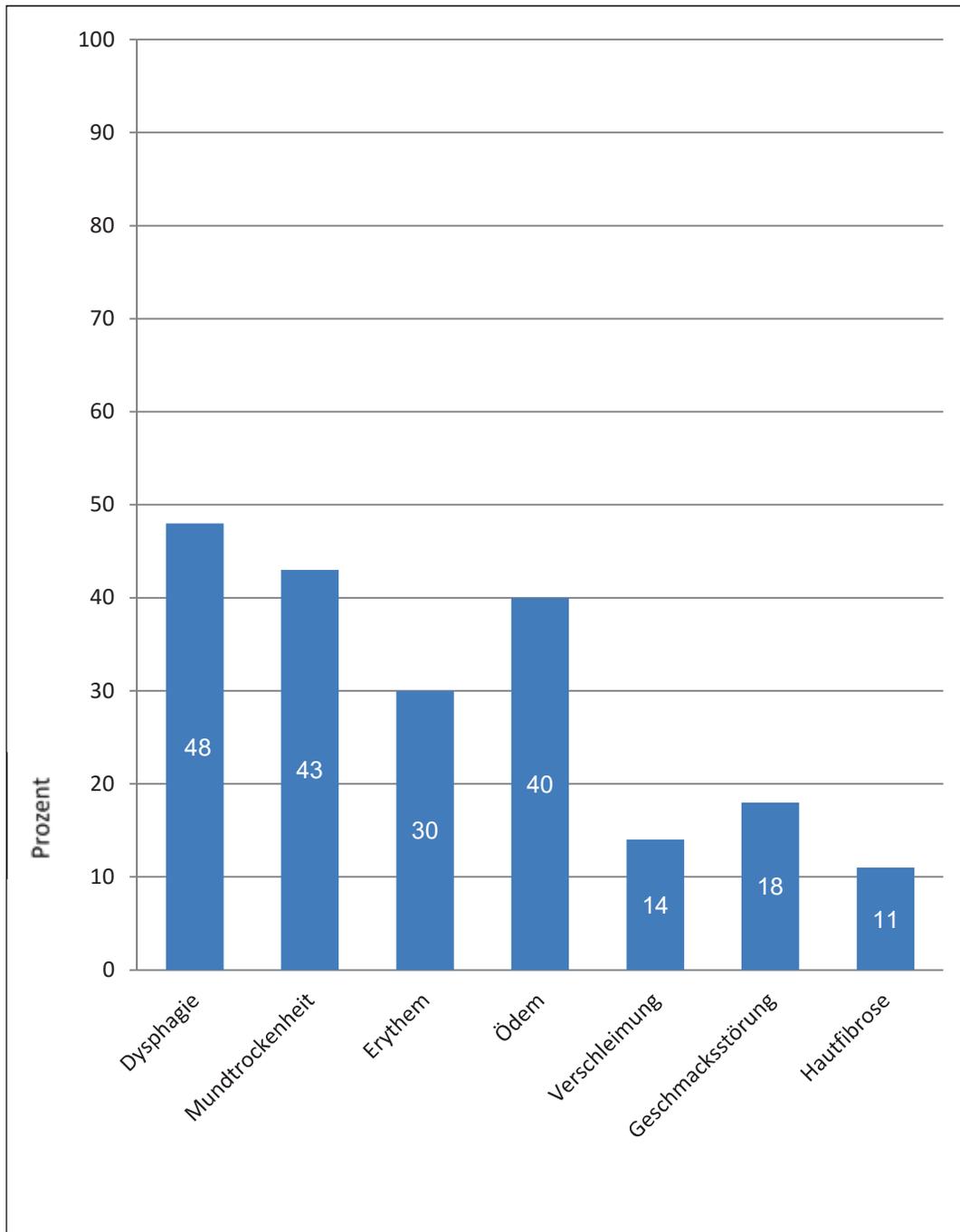


Abb. 18: Übersicht über die Spätnebenwirkungen in Prozent ohne Gradeinteilung

Dysphagie (Spät)

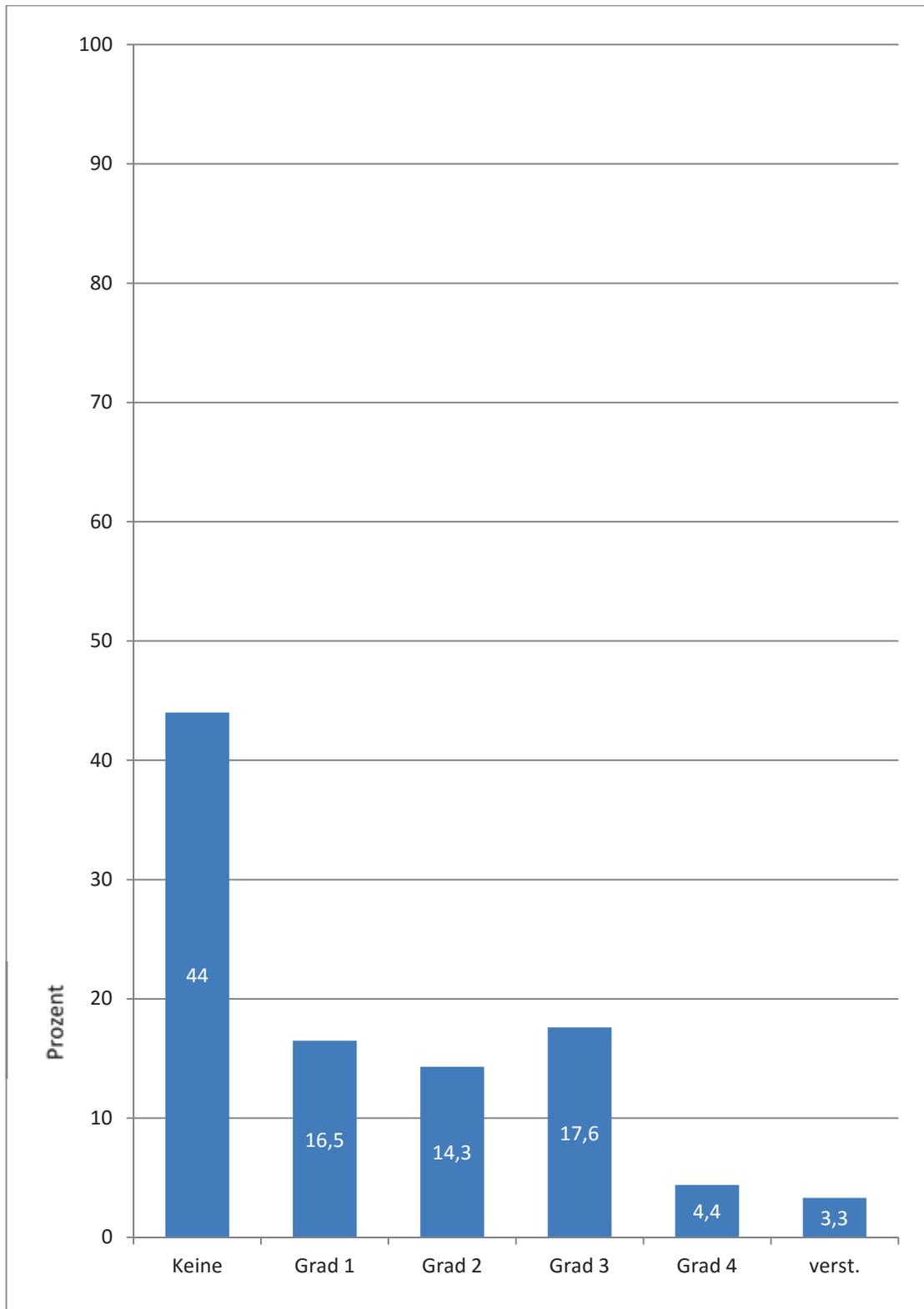


Abb. 19: Graduierung der Dysphagie in Prozent (Spätnebenwirkung)

Xerostomie

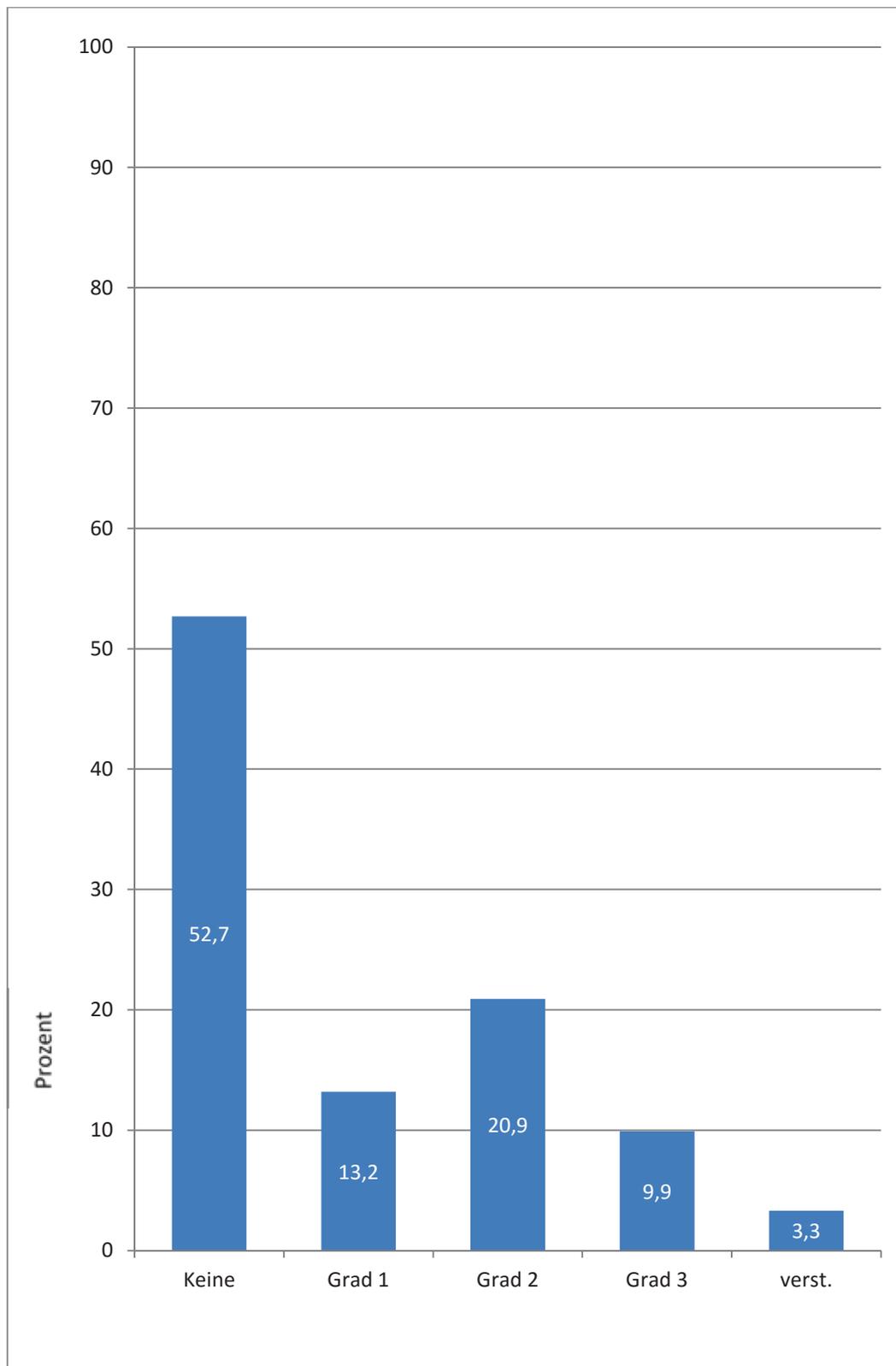


Abb. 20: Graduierung der Mundtrockenheit in Prozent (Spätnebenwirkung)

4.4. Überlebensfunktion

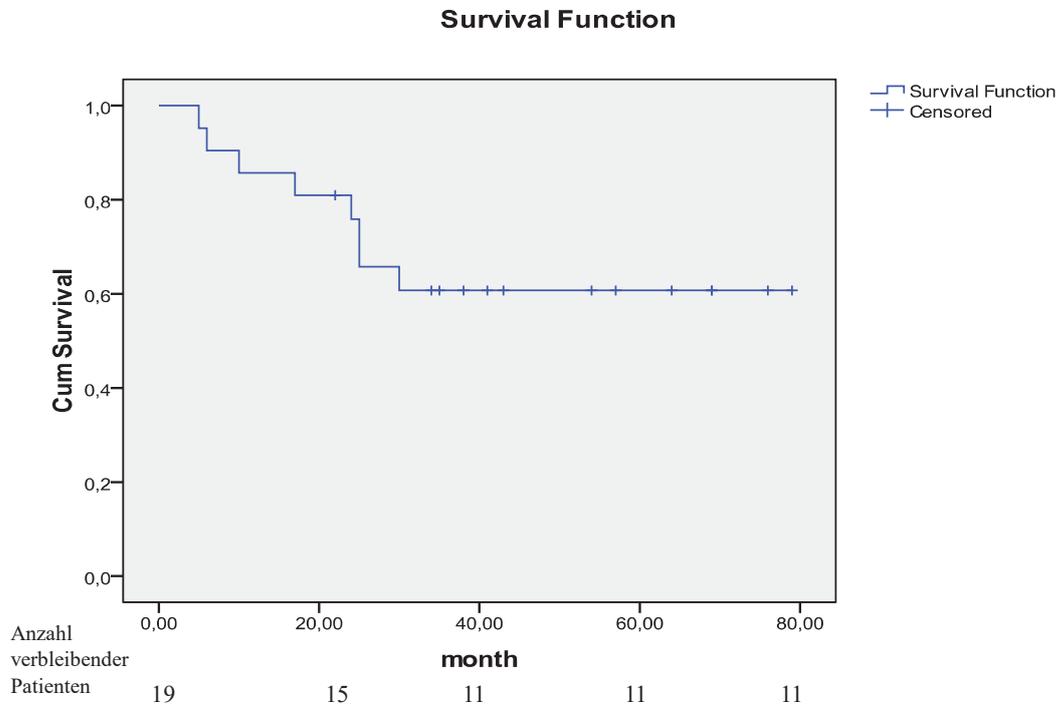


Abb. 21: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T1-Tumoren

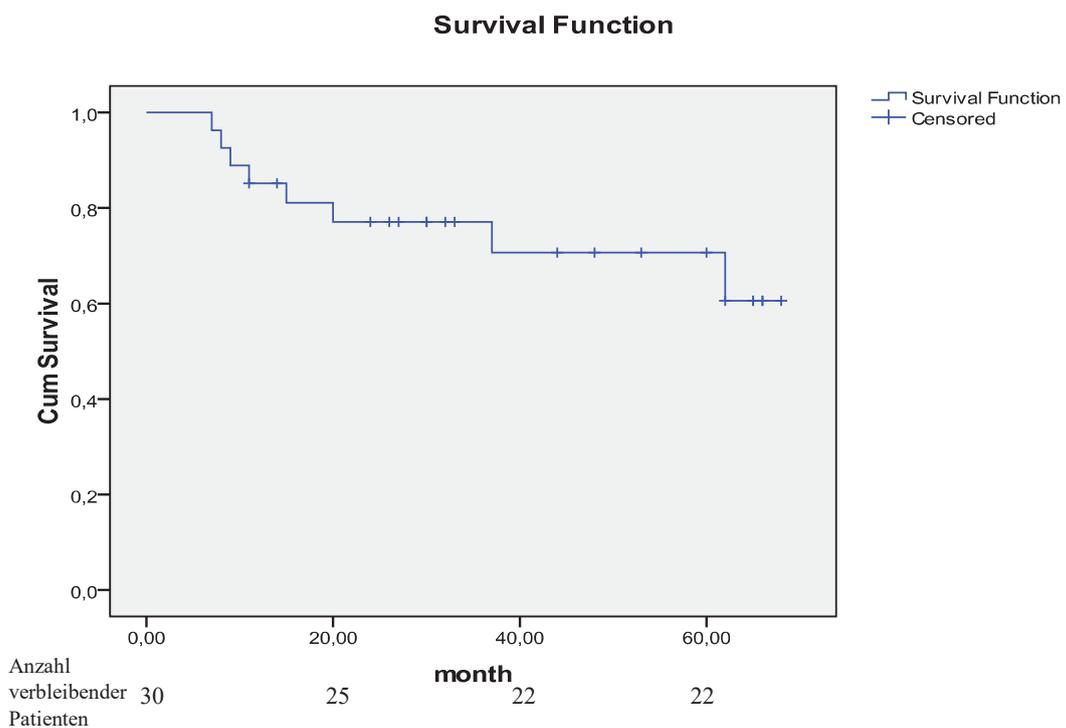


Abb. 22: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T2-Tumoren

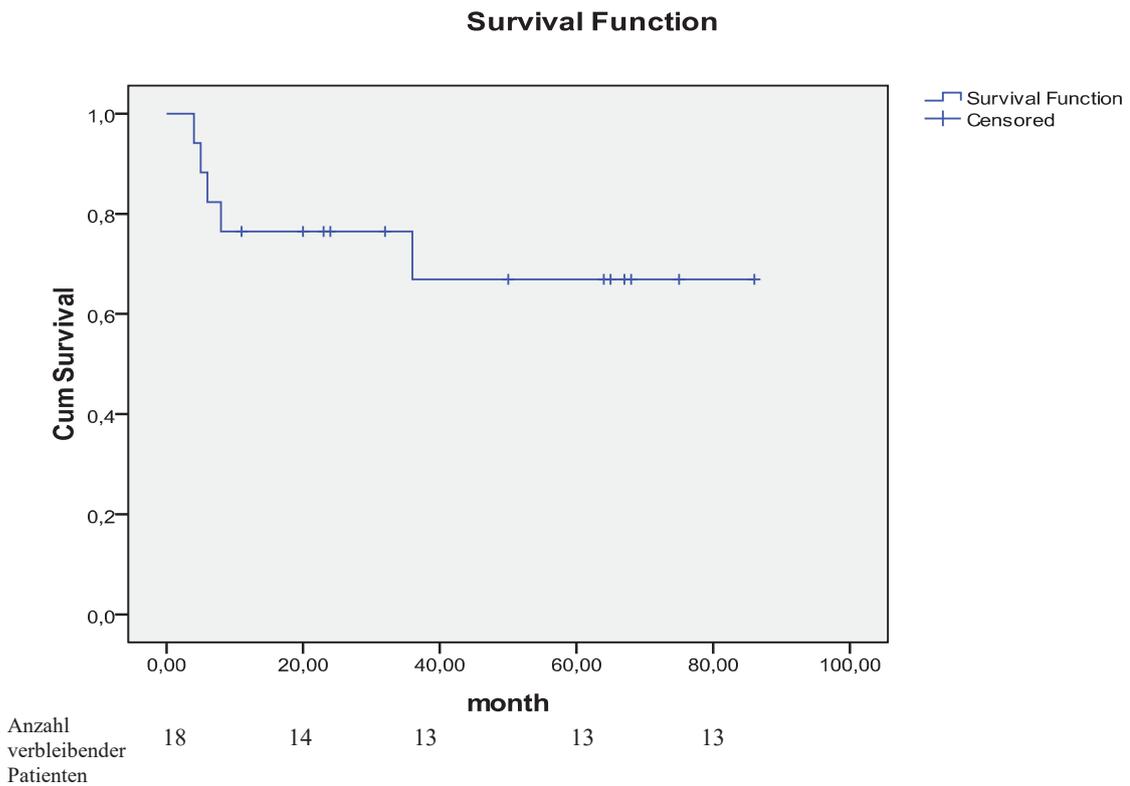


Abb. 23: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T3-Tumoren

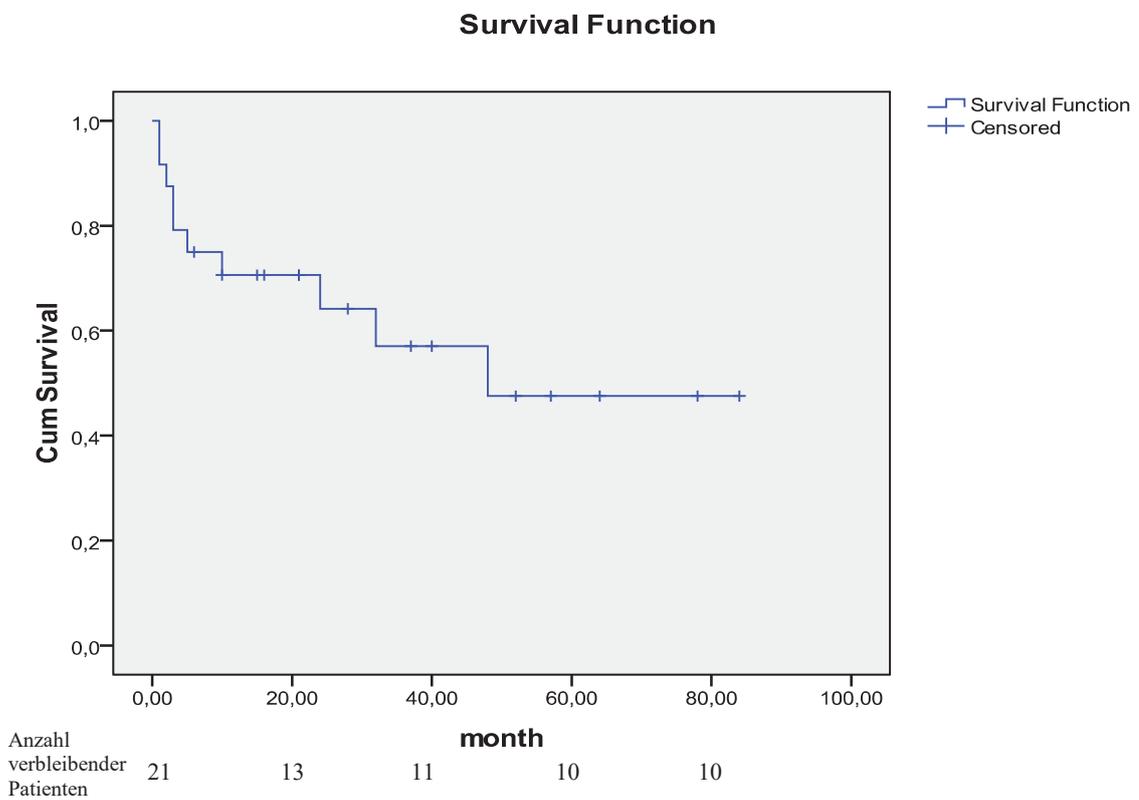


Abb. 24: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T4-Tumoren

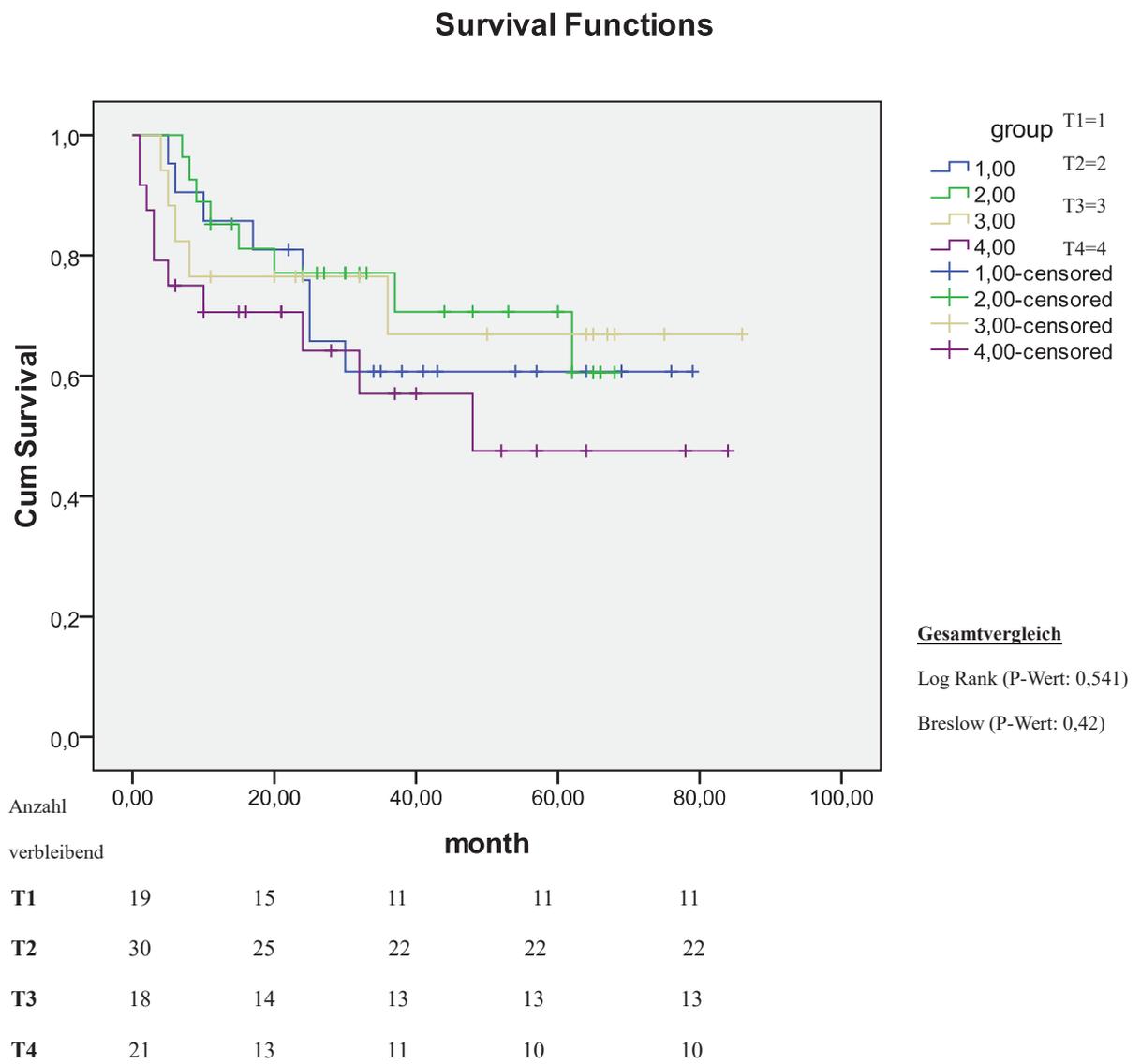


Abb. 25: Kaplan-Meier Abschätzung des Überlebens von Patienten mit T1 bis T4-Tumoren

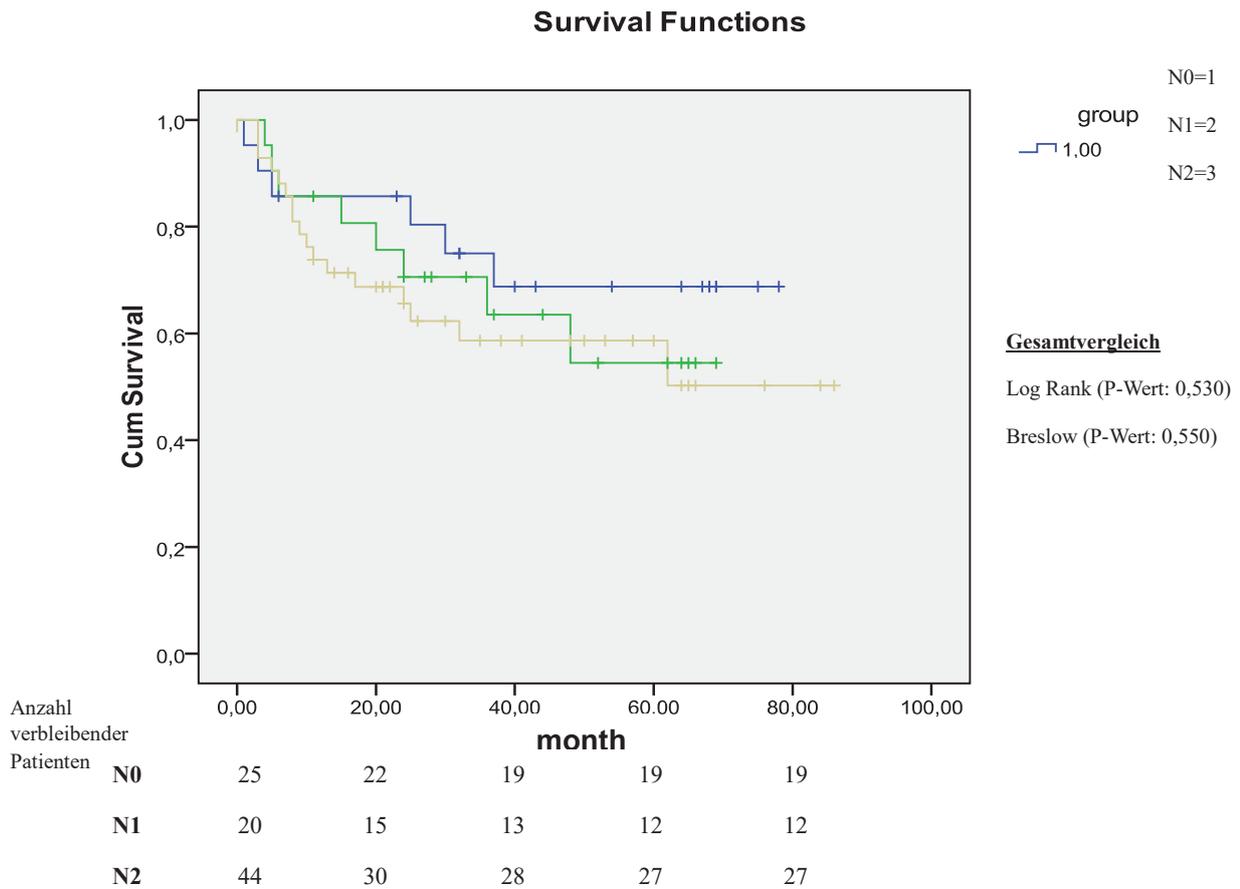


Abb. 26: Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamtüberlebens von Patienten mit N0 bis N2 Tumoren

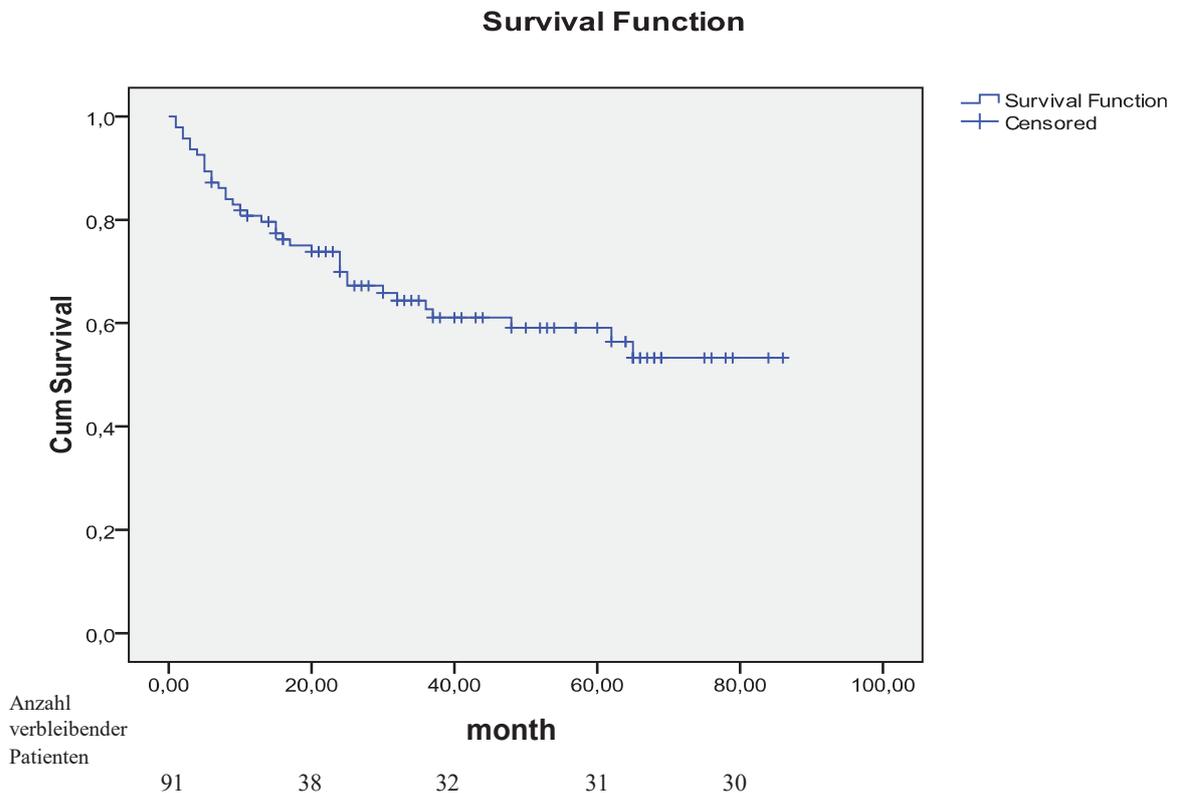


Abb. 27: Kaplan-Meier Abschätzung des Gesamtüberlebens

5. DISKUSSION

Das Standardtherapieverfahren für Patienten mit operablen und fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und/oder Hochrisikofaktoren in den Stadien III / IV (M0) in der Universitätsklinik Düsseldorf ist die simultane Radiochemotherapie. Dies wurde aufgrund der Ergebnisse von drei randomisierten Studien eingeleitet. [41, 42, 59].

Ziel dieser Arbeit ist die onkologischen Ergebnisse und Verträglichkeit der Radiochemotherapie nach dem Fietkau-Schema bei lokal fortgeschrittenen bösartigen Kopf-Hals-Tumoren zu forschen. Dabei werden die erhobenen Daten mit bestehender Literatur verglichen.

Die Erhebung der akuten und späten Nebenwirkungen dient unter anderem der Qualitätskontrolle und der Suche nach geeigneten prophylaktischen Maßnahmen gegen diese Beschwerden und Therapieabbrüche.

In unserem Patientenkollektiv wiesen die Patienten folgende Akutnebenwirkungen auf: Mukositis Grad 0: 29 %, Grad 1: 14 %, Grad 2: 20 %, Grad 3: 33 %, Grad 4: 1 %.

Der Anteil der Patienten, der unter therapiebedürftige Mukositis (i.e. Grad 3 und Grad 4) litten, ist in unserem Kollektiv relativ weniger als in vergleichbaren Studien.

Während der Radiochemotherapie ist die Mukositis die häufigste Nebenwirkung [9]. Dies hat einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Compliance und Morbidität der Patienten. Bei der Durchführung einer kombinierten Radiochemotherapie ist die akute Toxizität höher als die bei einer alleinigen Radiotherapie [60]. Bei der kombinierten Radiochemotherapie wird das Auftreten von Mukositis höheren Grades eher beobachtet als bei der alleinigen Radiotherapie (34 % zu 43 %) [61]. Wilkes hat in seiner Studie feststellen können, dass die Durchführung einer Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren das Auftreten von Mukositis erhöht. [62]. Es wurde von Adelstein und Mitarbeiter in einer Studie festgestellt, dass 48 % von behandelten Patienten, eine Mukositis ab Grad 3 entwickelt hatten [7]. In der oben genannten Studie wurden zwei Patientengruppen verglichen; bei einer Gruppe wurde eine Induktionschemotherapie durchgeführt, während die andere Gruppe eine simultane Radiochemotherapie erhielt. In

der ersten Gruppe (Induktionstherapie) hatten 20 % der Patienten eine Mukositis ab Grad 3 während 48 % der Patienten der zweiten Gruppe (simultane Radiochemotherapie) eine Mukositis ab Grad 3 entwickelte. In der eben genannten Studie wurden zwei Induktionskurse mit Docetaxel (75 mg/m², Tag 1), Cisplatin (100 mg/m², Tag 2) und Fluorouracil (1000 mg/m²/die Infusion Tag 1-4) mit einem Intervall von 21 Tagen gegeben. Stabile Patienten, die auf die Chemotherapie positive reagierten hatten, erhielten eine akzelerierte Fraktionierung mit simultanem Cisplatin (100 mg/m²) am ersten und zweiundzwanzigsten Tag der Bestrahlung. In einer Studie von Carter van Waes et al hat 70 % der Patienten eine Mukositis ab Grad 3 als akute Nebenwirkung erlitten [63]. Laut Fietkau et al. 2006, wurde ein Anstieg der Mukositis Grad 3-4 bei der kombinierten Radiochemotherapie relativ zu der alleinigen Radiotherapie (20,8 % zu 12,6 %) beobachtet[59]. Die Mukositisrate laut Maguire et al lag bei 38% (Grad 3), 0% (Grad 4) bei einer HIMRT mit Cisplatin für Stadium III und IVa Kopf-Hals-Tumoren [64].

Durch eine zusätzliche Gabe von Cetuximab in der adjuvanten Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren nach dem Fietkauschema konnte keine unerwartete Toxizität in der Studie von Matuschek et al festgestellt werden. Dabei wurde eine Mukositis Grad 3-4 bei 46% des Patientenkollektivs dokumentiert [65].

Bonner et al konnten feststellen, dass die Gabe von Cetuximab bei der adjuvanten Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren keinen signifikanten Unterschied in Mukositis hervorrief. Allerdings konnten signifikante Unterschiede in Hautreaktionen (35,1%[Cetuximab] zu 21,2%[kein Cetuximab]), akneartiges Exanthem (16,8%[Cetuximab] zu 1,4%[kein Cetuximab]) und Infusionsreaktionen (2,9%[Cetuximab] zu 0%[kein Cetuximab]) festgestellt werden. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in der Bonner-Studie 45,6% in der Cetuximab-Gruppe und 36,4% in der Gruppe ohne Cetuximab [20].

Die Rate der akuten Grad 3- und 4-Dysphagie dieser Dissertation ist jeweils 31 % und 7 %. Die Grad-3-Dysphagierate dieser Studie ist annähernd gleich der Rate der Studie von Forastiere, 34 %. Die anderen vergleichbaren Literaturen registrierten relativ weniger Dysphagie Grad 3. Die Grad-4-Dysphagierate dieser Studie liegt mit 7 %, liegt höher als die Raten in den unten erwähnten vergleichbaren Studien.

Nach Maguire und Mitarbeiter lag die Dysphagierate bei der RT-CHX ihrer Patienten um 28 % bei Grad 3-Dysphagie und 0 % bei Grad 4-Dysphagie [64]. Die Patienten in dieser Studie erhielten eine HIMRT (1,25 Gy-Fraktionen b.i.d bis 70 Gy im Hochrisiko PTV). Intermediäre- und Low-Risk-PTVs erhielten 60 Gy und 50 Gy bei 1,07 und 0,89 Gy pro Fraktion jeweils. Cisplatin wurde simultan ab der ersten Woche gegeben (33 mg/m²/Woche).

Forastiere et al berichten von einer erhöhten ernsthaften Dysphagierate bei der kombinierten Radiochemotherapie (Grad 3: 34 %,) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (Grad 3: 18 %,) [23].

Nach Bernier et al war die Rate der Dysphagie höher bei der kombinierten Radiochemotherapie als bei der alleinigen Radiotherapie (12 % zu 10 %) [41].

Obwohl der Anteil der Patienten in dieser Studie, der unter therapiebedürftige Mukositis während der Therapie als Akutnebenwirkung litt weniger ist als in vergleichbarer Literatur, gilt das Gegenteil für die Dysphagie als Akutnebenwirkung.

Da die parenterale Ernährung der enteralen Nahrungszufuhr unterlegen ist, wurden Patienten, bei Unfähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme, zunächst mit einer PEG-Sonde zur enteralen Nahrungsaufnahme versorgt. Bei Unmöglichkeit der oralen bzw. enteralen Nahrungsaufnahme wurde dann erst parenteral ernährt.

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 40 Patienten (44%) mit PEG-Anlagen versorgt. Von denen, die mit PEG-Anlagen versorgt wurden, wurden 22 Patienten (49%) vor der Therapie und 23 Patienten (51%) während der Therapie mit den Anlagen versorgt. Insgesamt wurden 4% der Patienten ausschließlich parenteral über einen zentralen Venenzugang ernährt.

Während der Therapie wurden 44% der Patienten mindestens einmal über eine PEG-Sonde ernährt. Ausschließliche Ernährung über PEG erfolgte bei 19% der Patienten und 57% Patienten konnte durchgehend nur oral ernährt werden.

In der Arbeit von Jensen et al, wurde 34 % der Patienten während der Therapie mit PEG-Anlagen versorgt, während 28 % eine parenterale Ernährung erhielt [66].

Chen et al fanden heraus, dass bei der Versorgung von 60 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels Radiatio und Radiochemotherapie, 67% der Patienten eine PEG-

Anlage vor Bestrahlung erhielt. Nach der Therapie behielt 28 % der Patienten, die eine RT-CHX erhielten, ihre PEG-Anlagen. Im Vergleich dazu behielt 4 % der Patienten, die mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt wurden, ihre PEG-Anlagen [67].

Im Vergleich zu der Studie von Jensen et al, war der Anteil der Patienten, der parenteral ernährt wurde mit 28% deutlich höher als der 4% in unserem Patientenkollektiv.

In unserem Patientenkollektiv wurde, als Spätnebenwirkung, eine Xerostomierate von 43% registriert, darunter litt 10% der Patienten unter einer Grad-3-Xerostomie. Die Rate der Dysphagierate wird mit 48% angegeben. Jeweils 18% und 4% der in dieser Arbeit studierten Patienten litt unter eine Grad 3 und Grad 4 Dysphagie als Spätnebenwirkung. Die häufigsten späten Nebenwirkungen in dieser Arbeit sind: Dysphagie (48%), Xerostomie (43%), Ödeme (40%) und Erytheme (30%). Damit litten mehr Patienten unter Dysphagie als Xerostomie, obwohl Patienten die Xerostomie als sehr störend einstufen.

Hauswald und Mitarbeiter berichten von einer Xerostomierate von 51 % (Grad 3-4) bei Patienten, die zwischen 1992 und 2005 mit einer platinumbasierten RT-CHX behandelt wurden. Die mediane Dosis in dieser Arbeit betrug 66.4Gy [2].

Calais et al beobachteten eine Grad 3-Xerostomierate von 9% bei ihren Patienten, nachdem sie mit einer simultanen RT-CHX mit 3 Kursen einer 4-tägigen Regimen von 70 mg/m² Carboplatin und 600 mg/m² 5-FU behandelt wurden [68].

Ein Grad 3-Xerostomierate von 7% wurde von Silke et al berichtet. In der eben genannten Publikation bekamen Patienten eine RT-CHX mit alleinigen Cisplatin (Gruppe 1) einerseits und Cisplatin und 5-FU (Gruppe 2) andererseits. Die Akuttoxizität war in der Gruppe 2 etwas erhöht als in der Gruppe 1. Die Gruppe 1 erhielt eine simultane RT-CHX mit zwei Kursen von Cisplatin (20 mg/m² /d1-5 + 29-33; n = 54) während die Gruppe 2 zwei Kurse von Cisplatin (20 mg/m² /d1-5 + 29-33) + 5-fluorouracil (5-FU; 600 mg/m² /d1-5 + 29-33; n = 74) erhielt.

Wijers und Mitarbeiter berichten von einer Xerostomierate von 64% bei Langzeitüberlebenden [3].

Nguyen et al berichten von einer Dysphagierate von 50% als Spätnebenwirkung bei Kopf-Hals-Tumoren [69].

Als Spätnebenwirkung berichtet Chen et al von einer Dysphagie \geq Grad 3 bei 41% ihrer Patienten die eine simultanen Radiochemotherapie erhielten im Vergleich zu 11% der Patienten, die eine alleinige Radiotherapie bekamen [67].

Außer der Studie von Hauswald et al, welche eine Xerostomierate von 51% (Grad 3-4) bei behandelten Patienten feststellte, war die therapiebedürftige Xerostomie in unserem Patientenkollektiv mit 10% fast identisch mit den oben genannten vergleichbaren Literaturen von Silke et al und Calais et al.

Die grobe Dysphagierate von 48% ist fast identisch zu dem 50% von Nguyen et al, während die therapierelevante Dysphagierate von 22% (18% Grad 3 plus 4% Grad 4) viel weniger ist als der 41% von Chen et al.

Nimorazole hat einen positiven Effekt auf die durch die Radiochemotherapie verursachten Nebenwirkungen und steigert gleichzeitig die Effektivität der Behandlung. Es wird als zusätzlicher Radiosensitizer in der Radiochemotherapie eingesetzt.

Overgaard et al konnten in den Studien [70] und [71] zeigen, dass Nimorazole keine wesentliche bleibende Spätnebenwirkungen hinterlässt, wenn es in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt wird, während Henk et al [72] nachweisen konnten, dass Nimorazole einen positiven Effekt auf die lokoregionäre Kontrollrate bei Kopf-Hals-Tumoren hat.

Der Effekt von Nimorazole wurde in unserem Patientenkollektiv nicht geprüft, Es bleibt dennoch interessant zu wissen inwieweit Nimorazole einen zusätzlichen Effekt bei dem Fietkau-Schema im Sinne der Spätnebenwirkungen und der Gesamtüberlebensrate hat.

In dieser Studie wurde die Überlebensrate in Relation zur Tumorgröße untersucht.

Patienten mit T3-Tumoren hatten die günstigste Prognose nach 70 Monaten mit einer Überlebensfunktion von 66,9%, gefolgt von Patienten mit T1-Tumoren 60,7%, T2-Tumore 60,6% und T4-Tumore 47,5%. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Knegjens et al berichten, dass das TNM-System nicht ausreichend zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist. In ihrer Publikation wurden 361 Patientendaten, die zwischen 1997 und 2006 behandelt, retrospektiv studiert. Es wurde aber eine signifikante Abhängigkeit der Tumorgröße auf das Überleben der Patienten in der oben genannten Studie festgestellt [73].

Nach Wolf et al ist das T-Stadium nicht ausreichend zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Wolf und Mitarbeiter haben die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Relation zum T- und N-Stadium, UICC-Stadium, prätherapeutischen Hämoglobin-Level, zur Hämatotoxizität und Radiotherapietechnik geprüft. Es wurde keinen statistisch signifikanten Einfluss beobachtet [21].

Die Gesamtüberlebensrate in unserem Patientenkollektiv lag nach 8 Jahren um 53%. Die Überlebensrate nach 2 und 5 Jahren waren jeweils 70% und 59%. Während der Therapie verstarben 3 Patienten (3%).

Nach Silke Tribius et al war die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die mit einer simultanen RT-CHX behandelt wurden, einerseits mit alleinigem Cisplatin, andererseits mit Cisplatin + 5-FU jeweils 63% und 37% [74].

Steven Seung et al berichten von einer 2-Jahres-Überlebensrate von 90% in einer Publikation mit 69 Patienten, die mit einer IMRT ab 2003 bis 2009 behandelt wurden [75].

Eine mit unserem Patientenkollektiv vergleichbare Studie von Hauswald et al berichtet, dass Patienten 5 Jahre nach Abschluss einer RT-CHX eine Überlebensrate von 28% hatten.

Hauswald et al hatten Daten von 127 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ausgewertet, die ab 1992 bis 2005 eine platinumbasierte RT-CHX erhalten hatten. Die mediane Dosis bei der RT war 66.4Gy. Das Gesamtüberleben 3-, 5- und 10 Jahre Therapie waren jeweils 39%, 28% und 14% [2].

Chen et al haben in einer Datenerhebung eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 89% festgestellt. In der eben genannten Studie erhielten insgesamt 60 Patienten entweder eine RT oder eine RT-CHX. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate in dieser Studie betrug 77% bei den radiotherapierten Patienten und 73% bei den radiochemotherapierten Patienten. Der Unterschied in den Überlebensraten war allerdings nicht signifikant. Von den behandelten Patienten erhielt 53% eine RT-CHX während 47% eine alleinige RT-erhielt. In der Studie erhielten nicht-dissezierte grobe Tumore eine Strahlungs-dosis von 70 - 74 Gy (median, 70 Gy). Patienten, die mittels konventionelle Bestrahlungstherapie behandelt wurden, bekamen folgende Dosis: Tumorbett: 60-66 Gy (median, 60 Gy);

Pharyngealaxis 54-60 Gy (median, 56 Gy); prophylaktische Lymphknotenbestrahlung 54-63 Gy (median, 54 Gy). Patienten, die mittels IMRT behandelt wurden, bekamen mit folgende Dosis: 70 Gy in 33-35 Fraktionen bis mindestens 95% im PTV 1. Adjuvant behandelte Patienten bekamen 60-66 Gy (median, 63 Gy) im PTV1. Die Dosis für das PTV 2 war 54-60 Gy (median, 56 Gy). Das PTV3 bekam 54-56 Gy (median, 54 Gy). Es wurde eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) am 1. 22. Und 43. Tag durchgeführt. Das Chemotherapeutikum wurde intravenös appliziert. Bei einigen Patienten wurde ein anderes Schema bevorzugt: 3-6 Kurse (median, 4) Cisplatin ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) [67]. Laut Koukourakis und Mitarbeiter lag die 2-Jahres-Überlebensrate von ihren Patienten bei 91%. In ihrer Studie wurden 43 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren prospektiv untersucht. Die Patienten bekamen eine RT-CHX mit Cetuximab (standardisiertes wöchentliches Regime), Cisplatin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$) und Amifostin ($2,7 \text{ Gy/Fraktion}$, 21 Fraktionen innerhalb 4 Wochen) [76].

In einer Studie von 25 Patienten mit N2 und N3 Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region, die ab 1991 bis 2000 mittels Radiochemotherapie behandelt wurden, wurde eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 75% von Argiris et al festgestellt [6].

Die in dieser Arbeit studierten Patienten hatten relativ geringere 2- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten und auch eine geringere Rate der therapielevanten Mukositis in Gegenüberstellung zu vergleichbarer Literatur. Dieser Zusammenhang wurde auch von Wolf et al [21] festgestellt. Auch Bonner et al [20] stellten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und akneartigem Exanthem fest. Dabei hatten Patienten, die ein Grad-2-Exanthem erlitten, eine signifikant bessere Überlebensrate als diejenigen, die ein Grad-1-Exanthem erlitten hatten [20].

In den Studien von Wolf und Bonner wurde eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Mukositis bzw. des akneartigen Exanthem und der Prognose bzw. Gesamtüberleben festgestellt.

Insgesamt sind die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse in Weitem mit vorhandenen Literaturdaten, die sich mit Kopf-Hals-Tumor Patienten befassen bis auf wenige Ausnahmen vergleichbar.

6. Schlussbemerkung:

Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Spätnebenwirkungen waren eher selten im Vergleich zu anderen Therapieschemata bei Kopf-Hals-Patienten aufgetreten. Obwohl die Zahl der behandelten Patienten (n=91) nicht zu wenig war, werden weitere Studien benötigt; um eine eindeutige Aussage über die Nebenwirkungen und Überlebensrate nach Radiochemotherapie nach dem Fietkau-Schema machen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Nguyen, N.P., et al., *Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies - Quality of life issues*. *Cancer*, 2002. **94**(4): p. 1131-1141.
2. Hauswald, H., et al., *Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer*. *Radiation oncology* (London, England), 2011. **6**: p. 70.
3. Wijers, O.B., et al., *Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: A survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors*. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2002. **24**(8): p. 737-747.
4. Argiris, A., et al. *Head and neck cancer*. 2008 [371].
5. Sadick, M., et al., *Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer*. 2012(26.01.2013).
6. Argiris, A., et al., *Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary*. *Annals of Oncology*, 2003. **14**(8): p. 1306-1311.
7. Adelstein, D.J., et al., *Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Accelerated Fractionation/Concomitant Boost Radiation and Concurrent Cisplatin in Patients with Advanced Squamous Cell Head and Neck Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Trial (S0216)*. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2010. **32**(2): p. 221-228.
8. Sturgis, E.M., Q.Y. Wei, and M.R. Spitz, *Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer*. *Seminars in Oncology*, 2004. **31**(6): p. 726-733.
9. Kazemi, S., *Ergebnisse und Nebenwirkungen bei kombinierter adjuvanter Radiochemotherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich*. 2009.
10. Elad, S., et al., *Oral Cancer in Patients After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Long-Term Follow-Up Suggests an Increased Risk for Recurrence*. *Transplantation*, 2010. **90**(11): p. 1243-1244.
11. Andrews, G., et al., *Nonsurgical Management of Oropharyngeal, Laryngeal, and Hypopharyngeal Cancer: The Fox Chase Cancer Center Experience*. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2011. **33**(10): p. 1433-1440.
12. Hans-Georg-Boenninghaus and T. Lenarz, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; pages 227*. Vol. 12. 2005: Springer.
13. Lassen, P., et al., *Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer*. *Radiotherapy and Oncology*, 2014. **113**(3): p. 310-316.
14. Lassen, P., *The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome*. *Radiotherapy and Oncology*, 2010. **95**(3): p. 371-380.
15. Lassen, P., et al., *Effect of HPV-Associated p16(INK4A) Expression on Response to Radiotherapy and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(12): p. 1992-1998.

16. Waddell, W.J. and P.S. Levy, *Re: "Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil"*. American Journal of Epidemiology, 2000. **152**(2): p. 193-193.
17. Hashibe, M., et al., *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(10): p. 777-789.
18. IARC, *IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS* 2004.
19. Hans-Georg-Boenninghaus and T. Lenarz, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*; pages 226-229. Vol. 12. 2005: Springer.
20. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*. The lancet oncology, 2010. **11**(1): p. 21–28.
21. Wolff, H.A., et al., *High-Grade Acute Organ Toxicity as Positive Prognostic Factor in Primary Radio(chemo)therapy for Locally Advanced, Inoperable Head and Neck Cancer*. Strahlentherapie Und Onkologie, 2010. **186**(5): p. 262-268.
22. St John, M.A.R., E. Abemayor, and D.T.W. Wong, *Recent new approaches to the treatment of head and neck cancer*. Anti-Cancer Drugs, 2006. **17**(4): p. 365-375.
23. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(22): p. 2091-2098.
24. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: Final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German cancer society 95-06 prospective randomized trial*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(6): p. 1125-1135.
25. Brizel, D.M., et al., *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(25): p. 1798-1804.
26. Suntharalingam, N., et al., *Predictors of response and survival after concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck*. Cancer, 2001. **91**(3): p. 548-554.
27. Adelstein, D.J. and M. LeBlanc, *Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer?* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(17): p. 2624-2628.
28. Vokes, E.E., et al., *Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(2): p. 320-326.
29. Bourhis, J., et al., *Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer*. Current Opinion in Oncology, 2007. **19**(3): p. 188-194.
30. Machiels, J.P., et al., *Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy*:

- an open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncology*, 2011. **12**(4): p. 333-343.
31. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(11): p. 1116-1127.
32. Ahmed, S.M. and E.E.W. Cohen, *Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the metastatic and refractory settings: Advances in chemotherapy and the emergence of small molecule epidermal growth factor receptor kinase inhibitors*. *Current cancer drug targets*, 2007. **7**(7): p. 666-673.
33. Maschmeyer, G., K. Koch, and M. Jungehülsing. *Kopf-Hals-Tumoren*. 2011 [6].
34. Ang, K.K., et al., *Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001. **51**(3): p. 571-578.
35. Dobrowsky, W. and J. Naude, *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers*. *Radiotherapy and Oncology*, 2000. **57**(2): p. 119-124.
36. Lüllmann, H., K. Mohr, and L. Hein, *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 17. Auflage. 2010. 458.
37. Jacobs, C., et al., *A Phase-Iii Randomized Study Comparing Cisplatin and Fluorouracil as Single Agents and in Combination for Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. *Journal of Clinical Oncology*, 1992. **10**(2): p. 257-263.
38. Clavel, M., et al., *Randomized Comparison of Cisplatin, Methotrexate, Bleomycin and Vincristine (Cabo) Versus Cisplatin and 5-Fluorouracil (Cf) Versus Cisplatin (C) in Recurrent or Metastatic Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck - a Phase-Iii Study of the Eortc Head and Neck-Cancer Cooperative Group*. *Annals of Oncology*, 1994. **5**(6): p. 521-526.
39. Lüllmann, H., K. Mohr, and L. Hein, *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 17. Auflage. 2010. 462.
40. Marioni, G., et al., *Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma*. *Cancer Treatment Reviews*, 2006. **32**(7): p. 504-515.
41. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(19): p. 1945-1952.
42. Jay S. Cooper, M.D., Thomas F. Pajak, Ph.D., Arlene A. Forastiere, M.D., John Jacobs, M.D., Bruce H. Campbell, M.D., Scott B. Saxman, M.D., Julie A. Kish, M.D., Harold E. Kim, M.D., Anthony J. Cmelak, M.D., Marvin Rotman, M.D., Mitchell Machtay, M.D., John F. Ensley, M.D., K.S. Clifford Chao, M.D., Christopher J. Schultz, M.D., Nancy Lee, M.D., and Karen K. Fu, M.D., *Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. 2004.
43. Machtay, M., et al. *Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis*. 2008 [26].
44. Wannemacher, Debus, and Wenz, *Strahlentherapie*.
45. Athanassios Argiris, M.V.K., David Raben, Robert L Ferris, *Head and neck cancer*. 2008.
46. G. Maschmeyer, K.K., M. Jungehülsing, *Kopf-Hals-Tumoren (Interdisziplinäre Therapiekonzepte)*. 2011.
-

47. Verdi, C.J., *Cancer-Therapy and Oral Mucositis - an Appraisal of Drug Prophylaxis*. Drug Safety, 1993. **9**(3): p. 185-195.
48. Sonis, S.T., *A biological approach to mucositis*. J Support Oncol, 2004. **2**(1): p. 21-32; discussion 35-6.
49. Trotti, A., *Toxicity in head and neck cancer: A review of trends and issues*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000. **47**(1): p. 1-12.
50. Dirix, P., et al., *Dysphagia after Chemoradiotherapy for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: Dose-Effect Relationships for the Swallowing Structures*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2009. **75**(2): p. 385-392.
51. Levendag, P.C., et al., *Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: A dose-effect relationship*. Radiotherapy and Oncology, 2007. **85**(1): p. 64-73.
52. Eisbruch, A., et al., *Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2004. **60**(5): p. 1425-1439.
53. Deboni, A.L.d.S., et al. *Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer*. 2012 [20].
54. Chao, K.S.C., et al., *Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **53**(5): p. 1174-1184.
55. Guerrero-Urbano and S. Whitaker, *Radiotherapy Clinical Protocol; Head and Neck*. 2010.
56. Grégoire, V. and P. Scalliet, *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy: a clinical guide to cancer treatment 2004*: Springer Verlag.
57. Berthelsen, A.K., et al., *What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice?* 2007.
58. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric-Estimation from Incomplete Observations*. Journal of the American Statistical Association, 1958. **53**(282): p. 457-481.
59. R. Fietkau, C.L., R. Sauer, J. Dunst, A. Becker, M. Baumann, T. Wendt, K. Grünschow, C. Hess, V. Budach and H. Iro, *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial*. 2006.
60. Machtay, et al., *Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis*. 2008.
61. Parulekar, W., et al., *Scoring oral mucositis*. Oral Oncology, 1998. **34**(1): p. 63-71.
62. Wilkes, J., *Prevention and treatment of oral mucositis following cancer therapy*. 1998.
63. Van Waes, C., et al., *Molecular and Clinical Responses in a Pilot Study of Gefitinib with Paclitaxel and Radiation in Locally Advanced Head-and-Neck*

- Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010. **77**(2): p. 447-454.
64. Maguire, P.D., et al., *Phase Ii Trial of Hyperfractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy and Concurrent Weekly Cisplatin for Stage Iii and Iva Head-and-Neck Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011. **79**(4): p. 1081-1088.
65. Matuschek, C., et al., *Feasibility of 6-month maintenance cetuximab after adjuvant concurrent chemoradiation plus cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Strahlentherapie Und Onkologie, 2013. **189**(8): p. 625-631.
66. Jensen, A.D., et al., *A Clinical Concept for Interfractional Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Head-and-Neck Cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2012. **82**(2): p. 590-596.
67. Chen, A.M., et al., *Radiation Therapy in the Management of Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin: How Does the Addition of Concurrent Chemotherapy Affect the Therapeutic Ratio?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011. **81**(2): p. 346-352.
68. Calais, G., et al., *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(24): p. 2081-2086.
69. Nguyen NP, S.S., Karlsson U, Antoine JE., *Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues*. Cancer, 2002.
70. Metwally, M.A.H., K.D. Frederiksen, and J. Overgaard, *Compliance and toxicity of the hypoxic radiosensitizer nimorazole in the treatment of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)*. Acta Oncologica, 2014. **53**(5): p. 654-661.
71. Overgaard, J., et al., *A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma, results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85*. Radiotherapy and Oncology, 1998. **46**(2): p. 135-146.
72. Henk, J.M., K. Bishop, and S.F. Shepherd, *Treatment of head and neck cancer with CHART and nimorazole: phase II study*. Radiotherapy and Oncology, 2003. **66**(1): p. 65-70.
73. Knegjens, J.L., et al., *Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer*. Head & Neck, 2011. **33**(3): p. 375-382.
74. Tribius, S., et al., *Radiochemotherapy Including Cisplatin Alone versus Cisplatin+5-Fluorouracil for Locally Advanced Unresectable Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*. Strahlentherapie Und Onkologie, 2009. **185**(10): p. 675-681.
75. Seung, S., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer in the Community Setting*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008. **72**(4): p. 1075-1081.
76. Koukourakis, M.I., et al., *Radiochemotherapy with Cetuximab, Cisplatin, and Amifostine for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Feasibility Study*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010. **77**(1): p. 9-15.

77. C.Wittekind, M.Klimpfinger, and L.H. Sobin, *TNM-Atlas*. Vol. 5. 2005: Springer.
78. Onkologie. *Nebenwirkungen - Klassifikation von akuten Nebenwirkungen (Common Toxicity Criteria CTC) - Gastrointestinaltrakt*. 2013 22. January 2013 [cited 2013 24. February 2013].

Anhang

Klinische TNM-Klassifikation

<u>T-Klassifikation</u> (Primärtumor: Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1-4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors
<u>Mundhöhle</u>	
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
<u>Oropharynx</u>	
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie M. pterygoideuslateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
<u>Hypopharynx</u>	
T1	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z. B. Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien (Abb. 52), umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums
<u>Hypopharynx</u>	

<u>Larynx</u>	
<i>Supraglottis</i>	
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T2	Tumor infiltrierte Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z. B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna
<i>Glottis</i>	
T1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit
T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Tumorbefall beider Stimmlippen

T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippen-beweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottiseben Gewebes und/oder des paraglottiseben Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltrierte den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna
<i>Subglottis</i>	
T1	Tumor auf die Subglottis begrenzt
T2	Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
T4a	Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus

T4b	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna
<u>N-Klassifikation</u>	
(Regionäre Lymphknotenmetastase: Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen aller Kopf-Hals-Tumoren außer Haut, Nasopharynx und Schilddrüse)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1-3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<u>M-Klassifikation</u>	
(Fernmetastasen: Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen):	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 3: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumore [77]

CTC – Graduierung

<u>Speicheldrüsen (RTOG)</u>	<u>Grad (Toxizität)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	0
<ul style="list-style-type: none"> • geringe Mundtrockenheit, zäher Speichel, Geschmacksstörung; normale Kost 	1
<ul style="list-style-type: none"> • mäßige Mundtrockenheit, sehr zäher Speichel, mäßige Geschmacksstörung, feste / breiige Nahrung 	2
<ul style="list-style-type: none"> • komplette Mundtrockenheit; kompletter Geschmacksverlust, flüssige Nahrung 	3
<ul style="list-style-type: none"> • akute Nekrose, tiefe Ulzera; PEG / parenterale Ernährung 	4
<u>Schleimhäute Mukositis (RTOG)</u>	<u>Grad (Toxizität)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • normal 	0
<ul style="list-style-type: none"> • geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen 	1
<ul style="list-style-type: none"> • schmerzhafte fleckige Mukositis, blutige Beläge, milde Analgetika 	2
<ul style="list-style-type: none"> • konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen; starke Analgetika 	3
<ul style="list-style-type: none"> • tiefe Ulzera, Hämorrhagie; PEG / parenterale Ernährung 	4
<u>Ösophagitis Dysphagie</u>	<u>Grad (Toxizität)</u>

• keine	0
• geringes Wundsein, Erythem, schmerzlose Erosionen	1
• schmerzhafte Erytheme, Ödem oder Erosionen; mäßige Dysphagie	2
• starke Dysphagie; Ulzera; flüssige Nahrung oder Analgetika nötig	3
• Verschluss oder Perforation; PEG / parenterale Ernährung	4

Tabelle 4: CTC-Grading 4.0 [78]

LENT-SOMA-KRITERIEN

Klassifikation für Schleimhaut- Mund und Pharynxbereich (Oropharynx)

<u>Subjektiv</u>	<u>Grad 1</u>	<u>Grad 2</u>	<u>Grad 3</u>	<u>Grad 4</u>
Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinfluss- bar und sehr quälend
Dysphagie	Schwierig- keit bei fester Kost	Schwierig- keit bei weicher Kost	Nur Flüssigkeit möglich	Völlige Schluck- unfähigkeit
Geschmacks- veränderung	Gelegentlich und gering	Zeitweilig	Dauerhaft	
Mundtrockenheit	Gelegentlich Mund- trockenheit	Teilweise aber andauernde Mund- trockenheit	Vollständige Mund- trockenheit, aber nicht behindernd	Vollständige Mund- trockenheit, behindern (und Folge- störungen)
<u>Objektiv</u>	<u>Grad 1</u>	<u>Grad 2</u>	<u>Grad 3</u>	<u>Grad 4</u>
Schleimhaut- integrität	Fleckförmige Atrophie	Diffuse Atrophie	Tiefe Ulzeration	Tiefe Ulzeration mit

	oder Teleangi- ektasie	oder Teleangi- ektasie, ober- flächliche Ulzeration	ohne freiliegendem Knochen oder Knorpel	freiliegendem Knochen oder Knorpel
Gewicht	≤ 5% Verlust	> 5-10% Verlust	> 10-15% Verlust	> 15% Verlust
Speichelfluss	Normale Feuchtigkeit	Spärlicher Speichelfluss	Keine Feuchtigkeit, klebriger, visköser Speichel	Fehlende Feuchtigkeit, belegte Schleimhäute
Hautfibrose	Vorhanden bzw. Asympto- matisch	Symptoma- tisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktions- ausfall

Tabelle 1: Lent-Soma-Kriterien [37]

Fragebogen

1. Name		
2. Adresse		
3. Geburtstag		
4. Diagnose		
5. Therapiezeitraum		
6. Letzte Nachsorge		
7. Gewicht	Vor Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
8. Dysphagie (CTC 4.0 für die Akutnebenwirkung und LENT-SOMA für die Spätnebenwirkung)	Vor Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
9. Problem mit Zungenbeweglichkeit		
10. Gebiss/Prothese		
11. Hautfibrose (LENT-SOMA)		
12. Nahrungsaufnahme (Oral /PEG)	Vor Therapie	
	Während Therapie	
	Nach Therapie	
	Erste Nachsorge	
13. Mundtrockenheit (LENT-SOMA)		
14. Behandlung der Mundtrockenheit		
15. Tracheostoma		
16. Nikotin		
17. Beruf		
18. Therapiezufriedenheit 1=sehr zufrieden, 2=zufrieden, 3=weniger zufrieden, 4=nicht zufrieden		
19. Lebensqualität 1=sehr gut, 2=gut, 3=weniger gut, 4=nicht zufrieden		
Datum der Erhebung		

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med W. Budach danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med E. Bölke, meinem Doktorvater, und Frau PD Dr. Matuschek, meiner Zweitbetreuerin, die die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht haben und mich während dieser Arbeit immens unterstützt haben.

Ich bedanke mich herzlich beim Herrn Dr. med Freddy-Joel Djiepmo-Njanang, der den Kontakt zu meiner Doktorvater herstellte und mir mit nützlichen Informationen während der Durchführung dieser Arbeit geholfen hat.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern, meiner Frau und Geschwistern für die ständige moralische Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.