

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Vordermark

**Radio- und Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-  
Hals- Tumoren: Prognostische Bedeutung tumor- und  
patientenbedingter Faktoren**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Fahima Sadat

geboren am 08.02.1980 in Kabul - Afghanistan

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Th. Kuhnt (Rostock)
2. PD Dr. med. S. Knipping (Dessau)
3. Prof. Dr. med. Th. Wendt (Jena)

Eröffnung des Promotionsverfahren am: 07.05.2013

Verteidigung am: 12.12.2013

## Referat

**Einleitung:** Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und multimodaler Therapie ist die Prognose von Kopf-Hals- Malignomen weiterhin ungünstig.

**Zielstellung:** Ziel dieser Arbeit war es, anhand von tumor- und patientenbezogenen Charakteristika unter besonderer Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen die gewählten Therapien primäre Operation (OP) mit adjuvanter Radio (RT)- oder Radiochemotherapie und definitiver Radio- oder Radiochemotherapie auf ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu untersuchen.

**Patienten und Methodik:** Retrospektiv wurden Krankenakten von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die zwischen 09/1998 – 09/2005 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin- Luther- Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden, gesichtet. Geeignet waren Patienten, bei denen zur Erstuntersuchung das Tumorstadium nach UICC-Klassifikation, Alter, Geschlecht, Histologie, Angaben zur Therapie, Karnofsky Performance Status (KPS), Begleiterkrankungen, prätherapeutischer Hämoglobinwert (Hb) und in den Computertomographien/ Magnetresonanztomographien des Kopf- Halses ein Tumor- und Nekrosevolumen messbar waren. Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Das Überleben in den Gruppen wurde mit Hilfe von Kaplan- Meier- Kurven verglichen und mit dem Log- Rang- Test auf Signifikanz geprüft. Dabei wurde ein  $p$ - Wert  $< 0,05$  als signifikant angesehen.

**Ergebnisse:** Zur Auswertung standen insgesamt 203 Patienten (183 Männer, 20 Frauen, Altersdurchschnitt: 61 Jahre) zur Verfügung. Davon wurden 28/203 (14%) Patienten primär mit OP + adjuvanter Radiotherapie ± Chemotherapie (OP+RT±Chemo), 116/203 (55%) Patienten mit einer definitiven hyperfraktioniert-akzelerierten RT + simultaner Chemotherapie (HART+Chemo) sowie 64/207 (31%) Patienten mit alleiniger hypofraktionierter RT (HypoRT) behandelt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit aller Patienten betrug 15 Monate und die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜL) 15%. Dabei lag bei 126/203 (62%) Patienten ein KPS 100 - 80% und bei 70/203 (35%) Patienten ein KPS  $\leq 70\%$  vor. Eine oder mehrere Komorbiditäten wurden bei 104/203 (52%) Patienten festgestellt.

Das 2- und 5-JÜL war signifikant bei einer definitiven HART+Chemo (53% und 26%) besser als bei OP+RT±Chemo (41% und 14%) oder einer HypoRT (18% und 4%); jeweils  $p < 0,001$ .

Patienten mit einem KPS 100 - 80% wiesen ein signifikant besseres 2- und 5-JÜL auf als Patienten mit einem KPS  $\leq 70\%$  mit 49% und 20% vs. 14% und 3%; jeweils  $p < 0,001$ .

Der Lymphknotenbefall war in der univariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben;  $p < 0,001$ . Unabhängige prognostische Faktoren in der multivariaten Cox-Analyse waren der KPS, das Auftreten von Fernmetastasen, die simultane Chemotherapie und die Gesamtstrahlendosis. Keine Signifikanz wurde für Alter, Geschlecht, Tumor- und Nekrosevolumen, prätherapeutisches Hämoglobin und Begleiterkrankungen ermittelt.

**Schlussfolgerungen:** Neben den etablierten Prognosefaktoren, wie z.B. UICC- Stadium, war der KPS des Patienten ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Junge Patienten mit einem KPS  $\leq 70\%$  profitierten weder von einer Operation noch von einer intensiven Radiochemotherapie. Die Arbeit gibt weiter Hinweise darauf, dass die HypoRT, insbesondere bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) ein gleiches Überleben mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur intensivierten Standardradiochemotherapie erbringt. Zu diesen Themen sind in den nächsten Jahren dringend prospektive klinische Studien durchzuführen.

### Bibliografische Beschreibung

Sadat, Fahima: Radio- und Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren: Prognostische Bedeutung tumor- und patientenbedingter Faktoren  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 79 Seiten, 2013





## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>PROBLEMATIK DER THERAPIE VON KOPF- HALS- TUMOREN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE.....</b>	<b>2</b>
1.2.1	EPIDEMIOLOGIE .....	2
1.2.2	ÄTIOLOGIE.....	3
<b>1.3</b>	<b>EINTEILUNGSKRITERIEN VON KOPF-HALS-TUMOREN .....</b>	<b>4</b>
1.3.1	PRÄTHERAPEUTISCHE AUSBREITUNGSDIAGNOSTIK .....	4
1.3.2	UICC- TNM- KLASSEFİKATION .....	5
<b>1.4</b>	<b>THERAPIEMODALITÄTEN.....</b>	<b>6</b>
1.4.1	OPERATION.....	6
1.4.2	RADİOTHERAPIE .....	6
1.4.3	CHEMOTHERAPIE .....	6
1.4.4	NEUE BIOLOGISCHE SUBSTANZEN .....	7
<b>1.5</b>	<b>ZIEL DER UNTERSUCHUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>DARSTELLUNG DES PATIENTENKOLLEKTİVS.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>PRÄTHERAPEUTISCHE AUSBREITUNGSDIAGNOSTİK .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>HISTOLOGIE.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>PATIENTENSTAMMDATENERFASSUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5</b>	<b>EINTEILUNG DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEİT.....</b>	<b>10</b>
<b>2.6</b>	<b>ERFASSUNG VON BEGLEİTERKRANKUNGEN .....</b>	<b>10</b>
<b>2.7</b>	<b>MESSUNG VON TUMOR- UND NEKROSEVOLUMEN .....</b>	<b>11</b>
<b>2.8</b>	<b>LABORCHEMISCHE BEFUNDE VOR RADİOTHERAPIE.....</b>	<b>12</b>
<b>2.9</b>	<b>THERAPIEVERFAHREN .....</b>	<b>12</b>
2.9.1	OPERATION.....	12
2.9.2	RADİOTHERAPIE .....	13
2.9.2.1	NORMFRAKTİONIERTE RADİOTHERAPIE .....	13
2.9.2.2	HYPOFRAKTİONIERTE RADİOTHERAPIE .....	14
2.9.2.3	HYPERFRAKTİONİERT– AKZELERIERTE RADİOTHERAPIE (HART).....	14
2.9.2.4	HYPERFR. -AKZELERIERTE RADİOTHERAPIE MIT CONCOMİTANTEM BOOST.....	15
2.9.3	CHEMOTHERAPIE .....	16
<b>2.10</b>	<b>NACHSORGE.....</b>	<b>17</b>
<b>2.11</b>	<b>DATENERFASSUNG UND DATENAUSWERTUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>PATIENTENCHARAKTERİSTİKA .....</b>	<b>21</b>

3.1.1	ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG.....	21
<b>3.2</b>	<b>NIKOTIN- UND ALKOHOLKONSUM .....</b>	<b>22</b>
3.2.1	UICC-TNM-STADIUM UND HISTOLOGIE BEI PRIMÄRDIAGNOSE .....	22
3.2.2	LOKALISATION DER PRIMÄRTUMOREN .....	23
<b>3.3</b>	<b>DIE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT .....</b>	<b>24</b>
3.3.1	KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KPS).....	24
3.3.2	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP-SCORE (ECOG).....	24
3.3.3	ANZAHL DER KOMORBIDITÄTEN.....	24
<b>3.4</b>	<b>RADIODIAGNOSTIK .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5</b>	<b>HÄUFIGKEIT VON REZIDIV UND FERNMETASTASIERUNG .....</b>	<b>28</b>
<b>3.6</b>	<b>ÜBERLEBEN.....</b>	<b>29</b>
3.6.1	ÜBERLEBEN NACH ALTER UND GESCHLECHT .....	30
3.6.2	ÜBERLEBEN BEI NIKOTIN- UND ALKOHOLABUSUS .....	31
3.6.3	ÜBERLEBEN NACH TNM-KATEGORIE.....	32
3.6.4	ÜBERLEBEN NACH HISTOPATHOLOGISCHEM DIFFERENZIERUNGSGRAD .....	34
<b>3.7</b>	<b>ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON BEGLEITERKRANKUNGEN .....</b>	<b>35</b>
<b>3.8</b>	<b>ÜBERLEBEN UND KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KPS).....</b>	<b>35</b>
<b>3.9</b>	<b>ÜBERLEBEN UND EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP-SCORE.....</b>	<b>37</b>
<b>3.10</b>	<b>ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM THERAPIEKONZEPT.....</b>	<b>38</b>
3.10.1	OPERATION UND ADJUVANTE RADIO-/RADIOCHEMOTHERAPIE .....	38
3.10.2	ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT ZUR FRAKTIONIERUNG .....	39
3.10.3	ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT ZUR SIMULTANEN CHEMOTHERAPIE.....	42
3.10.4	ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM TUMOR- UND NEKROSEVOLUMEN.....	44
<b>3.11</b>	<b>ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PRÄTHER. HÄMOGLOBINWERT (HB).....</b>	<b>46</b>
<b>3.12</b>	<b>ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON REZIDIV UND FERNMETASTASIERUNG ....</b>	<b>46</b>
<b>3.13</b>	<b>COX-REGRESSIONS-ANALYSE .....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>PATIENTENGUT UND RISIKOFAKTOREN .....</b>	<b>49</b>
4.1.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG .....	49
4.1.2	ALTERSVERTEILUNG .....	50
4.1.3	NIKOTIN- UND ALKOHOLABUSUS .....	51
<b>4.2</b>	<b>ÜBERLEBEN BEI REZIDIVIERUNG UND FERNMETASTASIERUNG .....</b>	<b>52</b>
<b>4.3</b>	<b>CHIRURGISCHE THERAPIE.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>RADIO-/RADIOCHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5</b>	<b>TUMOR- UND PATIENTENBEZOGENE PROGNOSEFAKTOREN .....</b>	<b>56</b>
4.5.1	TUMORLOKALISATION .....	56
4.5.2	UICC-TNM-KLASSIFIKATION .....	56
4.5.3	HISTOLOGIE UND GRADING .....	58

4.5.4	TUMOR- UND NEKROSEVOLUMEN .....	58
4.5.5	PRÄTHERAPEUTISCHER HÄMOGLOBINWERT (HB) ALS PROGNOSEFAKTOR.....	60
4.5.6	KÖRPERLICHE VERFASSUNG KPS UND ECOG .....	60
4.5.7	KOMORBIDITÄTEN .....	62
<b>4.6</b>	<b>THERAPIEKONZEPTE UND DEREN ZUKÜNFTIGE BEDEUTUNG.....</b>	<b>63</b>
<b>4.7</b>	<b>FEHLERANALYSE.....</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>79</b>

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE

DANKSAGUNG



---

**Abkürzungsverzeichnis:**

Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRA	Gehirn
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ChT	Chemotherapie
CTC	Common Toxicity Criteria
CT	Computertomografie
CUP	Cancer of unknown primary
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzeldosis
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose F- 18- Positronenemissionstomographie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
HART	Hyperfraktioniert- akzelerierte Radiotherapie
Hb	Hämoglobin
HPV	Humanes Papillomavirus
HypoRT	Hypofraktionierte Radiotherapie
JÜL	Jahresüberleben
ICRU	Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messung
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MLU	Martin-Luther-Universität
MRT	Magnetresonanztomographie
NV	Nekrosevolumen
OR	Odds Ratio
RD	Referenzdosis
RT	Radiotherapie
TV	Tumorvolumen
TNM	Primärtumor – Regionäre Lymphknoten – Fernmetastase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer



---



# 1 Einleitung und Grundlagen

## 1.1 Problematik der Therapie von Kopf- Hals- Tumoren

Der Begriff Kopf-Hals-Tumor umfasst eine Vielzahl von Entitäten, die sich ätiologisch und auch histologisch unterscheiden, jedoch sich in der anatomischen Lokalisation im Kopf-Halsbereich befinden. Im engeren Sinne sind mit dem Begriff Kopf-Hals-Tumoren die Tumoren von Lippe, Mundhöhle, Oro- und Hypopharynx sowie Larynx gemeint. Im weiteren Sinne gehören Tumore der Nase, Nasennebenhöhlen, Nasopharynx, Gehörgang, Ohr und Kopfspeicheldrüsen ebenfalls zu dieser Gruppe. Das Plattenepithelkarzinom ist die häufigste Tumorart im Kopf-Halsbereich (Berghaus et al., 1996).

Die wesentlichen Säulen in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereiches sind Operation, Radiotherapie, Chemotherapie und sogenannte neue zielgerichtete Substanzen (Studer et al., 2008; Steinmann et al., 2009; Tribius et al., 2009; Kreppel et al., 2011; Kuhnt et al., 2011). Das wichtigste Ziel einer primären Tumorbehandlung ist die Erlangung von Tumorfreiheit. Das Auftreten von lokalen und regionären Rezidiven sowie von Fernmetastasen ist zu verhindern, da diese in der Regel als prognostisch ungünstig und als unheilbar gelten. Häufig liegt jedoch schon bei Erstdiagnose eine Situation vor, die zwar anhand des Tumorstadiums noch als eine lokal begrenzte Erkrankung und damit auch als radikal operativ therapierbar eingeschätzt wird, jedoch die Operation aufgrund der Patientenkonstitution oder aus Gründen der zu erwartenden schlechten postoperativen Funktion nicht durchführbar erscheint (Kuhnt et al., 2005). In diesen Fällen ist die Indikation für eine primäre Radiotherapie zu stellen. Die ist in der Regel als kombinierte Radiochemotherapie durchzuführen. Aber nicht allen Patienten ist diese intensive Therapie zumutbar. Hier spielen neben der Tumorerkrankung selbst das Patientenalter, Begleiterkrankungen und damit verbunden die Einschränkungen der Organreserven, wie z.B. von Hirn, Leber, Niere, Herz, Lunge und Knochenmark, eine entscheidende Rolle. Zur Klassifikation des Allgemeinzustandes eines Patienten vor Beginn einer onkologischen Therapie wird häufig die Karnofsky Performance Status (KPS) - Skala verwendet (Karnofsky DA, 1948). In Nordamerika hat sich eher der von der Eastern Cooperative Oncology Group übernommene, sogenannte ECOG-Status etabliert (Zubrod, 1969). Der behandelnde Arzt schätzt vor Beginn der onkologischen Behandlung den KPS- oder ECOG- Status ein. Die Einteilung in ein Klassifikationsschema kann natürlich zum Teil subjektiv geprägt sein. International wurden daher zusätzliche Einteilungen (Score- Systeme) nach Einschränkungen/ Erkrankungen einzelner Organsysteme mit Angaben von Schweregraden der Erkrankung erarbeitet (Yates et al., 1980). Im

englischsprachigen Raum werden bei Kopf-Hals-Tumoren entweder der Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)- Index oder der Charlson Komorbiditäts-Index angewendet (Charlson et al., 1987; Piccirillo et al., 2004; Hollenbeak et al., 2007). Im deutschsprachigen Raum konnten sich solche Score- Systeme in der Praxis bisher nicht durchsetzen und finden daher keine Berücksichtigung. Doch unabhängig davon welchen Score man verwendet, ergibt sich die Gefahr, dass sich Fehleinschätzungen der körperlichen Leistungsfähigkeit zum Nachteil des Patienten schon zu Beginn einer onkologischen Therapie ergeben. Nicht berücksichtigte patientenbedingte physische und psychische Einschränkungen sowie Über- oder Unterschätzung tumorspezifischer Charakteristika sind die entscheidenden Unterlassungen und somit Ursachen für Fehler bei der Wahl der richtigen Behandlungsstrategie, wenn z.B. Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen bei einer primären radikalen Operation ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen eingehen (Hall et al., 2002). Postoperative Komplikationen und lange Rekonvaleszenzzeiten verhindern dann die zeitgerechte adjuvante Therapie und verschlechtern das Überleben. Deshalb werden vielfach Patienten über 75 Jahre und Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen von klinischen Studien ausgeschlossen. Die Auswahl von insgesamt jüngeren und gesünderen Patienten in klinische Studien macht es andererseits schwierig, die Ergebnisse von Studien auf die Situation in der täglichen Praxis aller an Kopf-Hals-Tumoren Erkrankten zu übertragen. Somit bleibt eine Unsicherheit für Ärzte, Patienten und Angehörige in der Wahl der richtigen Behandlung. Die Erarbeitung von Therapiestandards auch für diese Patientengruppe stellt eine Aufgabe für die nächsten Jahre dar.

## **1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Laut dem Gemeinsamen Krebsregister der (ostdeutschen) Länder sind maligne Tumorerkrankungen nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufes die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (Gemeinsames Krebsregister, 2009). Unter den Kopf-Hals-Tumoren waren Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens die 6. häufigsten Tumorlokalisation (Gemeinsames Krebsregister, 2009). Das männliche Geschlecht ist im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen als Frauen. Laut Yeole et al. (Yeole et al., 2003) beträgt der Anteil der Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zur Gesamtzahl bösartiger Erkrankungen in den westlichen Industrienationen 1,5 - 5% und variiert weltweit um ein Vielfaches. Insgesamt starben 2008 in Deutschland an malignen Neubildungen 216.010 Menschen, allein davon 4.946 an Tumoren der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens.

## Einleitung und Grundlagen

---

Die Inzidenzrate von Kopf-Hals-Tumoren variiert charakteristisch in Abhängigkeit von der geographischen Region. In Europa wurde im Jahr 2000 die höchste Inzidenzrate bei Männern in Somma (Frankreich) mit 43,1/100.000/Einwohner/Jahr registriert, während weltweit bei Frauen die höchste Inzidenzrate mit 11,1/100.000/Einwohner/Jahr in Banglor (Indien) ermittelt wurde. Laut Parkin et al. (Parkin et al., 2005) wurde im Jahr 2002 die niedrigste Inzidenzrate für das männliche Geschlecht aus Quito, Ecuador, mit 2,4/100.000/Einwohner/Jahr und für Frauen in Kangwha County (Korea) mit 0,5/100.000/Einwohner/Jahr berichtet.

### 1.2.2 Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung von Karzinomen im Kopf- und Halsbereich sind vielfältig. Einfluss haben exogene und endogen- genetisch prädisponierende Faktoren.

Zu den exogenen Faktoren zählen vor allem der Tabak- und Alkoholgenuss sowie eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (Mork et al., 2001; Ragin et al., 2007). Als eine weitere mögliche Ursache für die steigenden Inzidenzraten für Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich, vor allem bei jungen Patienten, betrachten Mackenzie et al. (Mackenzie et al., 2000) Unterschiede in der Ernährung in den verschiedenen geographischen Regionen der Welt.

Da Tabak und Alkohol mit Abstand die weitverbreitetsten exogenen Noxen darstellen, waren sie schon Gegenstand vieler Studien (Lewin et al., 1998; Talamini et al., 2002; Castellsague et al., 2004). Castellsague et al. (2004) fanden heraus, dass vor allem eine Kombination von Tabak- und Alkoholgenuss zum signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko führte. Bei dieser Untersuchung wurden zudem Art bzw. Konzentration des Alkohols als durchschlagende Einflussfaktoren gefunden. Andere Forscher sahen das Dosis-Wirkungs-Verhältnis als maßgebend an, sodass die Häufigkeit der Alkoholzufuhr und weniger die Art des Alkohols von entscheidender Bedeutung war. Maier et al. (Maier et al., 1999) fanden heraus, dass auch eine moderate Alkoholzufuhr bei Frauen (10 - 20 g/Tag) eine signifikante Risikoerhöhung für Kopf-Hals-Tumoren bedeutet.

Laut Nowak und Huber (Nowak und Huber, 2009) ist die Entstehung von malignen Erkrankungen im Aerodigestivtrakt zum Teil auch mit berufsbedingter Exposition von karzinogenen Stoffen assoziiert. Bei einigen Schadstoffen wurde ein Zusammenhang von Expositionsdauer und Konzentration mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko nachgewiesen. Unter anderem sind Arbeitsstoffe wie Asbest, Benzol, Nickel als karzinogen einzustufen.

Zudem besteht eine gewisse biologische Suszeptibilität einiger Menschen. Verschiedene Genmutationen begünstigen wohl die Entstehung von Karzinomen im Kopf- und Halsbereich (Rowley et al., 1998; Shah et al., 2000). Joseph et al. (Joseph et al., 1995) und Koch et al.

(Koch et al., 1999) untersuchten u. a. den TP53-Mutationsstatus bei ihren Patienten. Joseph et al. stellten fest, dass die Mutationsrate des p-53-Gens bei Patienten mit Tabak- und Alkoholabusus erhöht war. Auch Koch et al. (Koch et al., 1999) belegten eine höhere Mutationsrate des p-53-Gens bei Rauchern. Des Weiteren stellen sie eine Geschlechtsspezifität von Kopf-Hals-Tumoren festgestellt. Patienten ohne Noxenexposition waren vornehmlich weiblich und erkrankten insbesondere an Tumoren der Zunge.

In einer anderen Studie untersuchten Hashibe et al. (Hashibe et al., 2006) den Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition von Genen der Alkoholdehydrogenase (ADH1B und ADH2) bei der Metabolisierung von Alkohol zu Aldehyd als Ursache für Karzinome im Kopf- und Halsbereich. Sie stellten fest, dass spezielle Polymorphismen der ADH1B- und ADH2-Gene positiv mit dem Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren bei Alkoholabusus korrelierten.

Unter anderem das Auftreten von humanem Papillomavirus (HPV) Typ 16 wurde ebenfalls als Ursache von Karzinomen untersucht (Shindoh et al., 1995; Schiffman et al., 2005). Shindoh et al. (1995) und Schiffmann et al. (2005) fanden jeweils in ihrem Krankengut bei ca. 20% der Patienten, vor allem bei Patienten ohne exogene Noxenexposition wie Rauchen und Alkohol, das HPV Typ 16. Smith et al. (Smith et al., 1998) konnten nachweisen, dass einige Tumoren Nikotin und Alkohol assoziiert waren und additiv auch eine HPV 16- Infektion vorlag. Zusammenfassend kann bisher festgestellt werden, dass eine HPV 16- Infektion mit der Entstehung von HPV-induzierten Karzinomen im Tonsillenbereich korreliert und diese auch eine besondere prognostische Bedeutung besitzt.

### **1.3 Einteilungskriterien von Kopf-Hals-Tumoren**

#### **1.3.1 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik**

Bei der Entscheidungsfindung einer Therapie sind die Größe und Lokalisation des Primärtumors, der regionäre Lymphknotenbefall, Fernmetastasenstatus, der Differenzierungsgrad, die Frage der Operabilität und vor allem der Wunsch sowie die Kooperation des Patienten maßgebend.

Im Wesentlichen stützt sich die prätherapeutische Tumordiagnostik auf 4 Säulen: Klinische Untersuchung, Endoskopie der oberen Schluck- und Atemwege unter Narkose mit Probeentnahmen, bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes und Halses, Sonographie des Halses, Thoraxröntgenaufnahme, ggf. CT-Thorax und die Sonografie der Leber zum Ausschluss von Fernmetastasen. Bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall sollte sich eine Skelettszintigraphie anschließen.

## **Einleitung und Grundlagen**

---

Die visuelle Befunderhebung sowie Palpation des Halses sind Bestandteil der klinischen Untersuchung und dienen einer ersten orientierenden Befundeinschätzung. Eine umfassende Beurteilung des Lymphknotenstatus mittels Palpation ist nicht möglich, da wesentliche Halsregionen der Palpation nicht zugänglich sind. Eine Beurteilung der retropharyngeal und paravertebral gelegenen Lymphknotenstationen bedarf einer schnittbildgebenden Diagnostik. Steinkamp et al. (Steinkamp et al., 1994) konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität des Spiral-CT zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen nachweisen. Lymphknoten > 1cm, Inhomogenität mit zentraler Hypodensität und peripherem Enhancement in der Bildgebung nach Kontrastmittelgabe gelten als metastasenverdächtig. Zudem wird bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus der Ultraschall von den Operateuren bevorzugt eingesetzt.

Die CT gibt die Beziehung zu knöchernen Strukturen und ggf. deren Tumorinfiltration wieder, während das MRT bei tiefliegenden Weichteilprozessen und bei schwieriger Beurteilung durch Zahnersatzartefakte zum Einsatz kommt. Die bildgebende Diagnostik wird vor der histologischen Tumorsicherung durchgeführt, um mögliche Artefakte die durch eine Probeentnahme entstehen könnten zu vermeiden.

Eine Panendoskopie mit starrer Ösophagoskopie des oberen Drittels, eine Bronchoskopie sowie die histologische Tumorsicherung sind Standard, um einerseits klinisch das gesamte Ausmaß der Tumorerkrankung einschätzen zu können sowie um synchrone Zweitkarzinome auszuschließen.

Abdominale Fernmetastasen werden durch Sonografie oder KM- CT ausgeschlossen. Bei der Differenzierung zwischen Tumorwachstum, Entzündung, postradiogener oder postoperativer Veränderungen sind der CT Grenzen gesetzt. Bei solchen Fragestellungen findet die Fluorodeoxyglucose- F- 18- Positronenemissionstomographie (F<sup>18</sup>-FDG-PET) Anwendung. Laut Chu et al. (Chu et al., 2009) besitzt das F<sup>18</sup>-FDG-PET im N-Staging und in der Rezidivdiagnostik eine hohe Sensitivität und Spezifität und ist konventionellen Verfahren eindeutig überlegen.

### **1.3.2 UICC- TNM- Klassifikation**

Denoix entwickelte zwischen 1943–1950 die Tumor-, Lymphknoten- und Fernmetastasen-Klassifikation, genannt TNM-Klassifikation. Seit 1950 wurde diese von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt. Sie basiert im Zentralen auf epidemiologischen Untersuchungen, die nachweisen, dass sich mit zunehmender Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung die Prognose der Erkrankung verschlechtert. Durch die Einteilung der Tumoren in TNM-Kategorien ist nicht nur eine Aussage bezüglich der Prognose möglich, sondern vor allem richtet sich die weitere Therapie danach. Auch zum

direkten Vergleich von Untersuchungsergebnissen verschiedener Studien ist die standardisierte TNM-Klassifikation unentbehrlich.

### **1.4 Therapiemodalitäten**

#### **1.4.1 Operation**

Die Tumoresektion stellt eine wesentliche Behandlungsmethode dar. Bei funktionell operablen Tumoren der frühen und mittleren Stadien gehört zum operativen Goldstandard neben der vollständigen Entfernung des primären Tumors auch die Neck dissection, also die Ausräumung des regionären Lymphflussgebietes. In vielen Fällen wäre eine Resektion operationstechnisch durchaus möglich, erscheint aber aufgrund tumorbiologischer Charakteristika, zum Beispiel durch die aufsteigende Fernmetastasierungsrate in den UICC-Stadien IVA,B bis zu 50% nach 3 Jahren, nicht mehr sinnvoll.

#### **1.4.2 Radiotherapie**

Die Radiotherapie ist neben der Chirurgie die wichtigste Therapiemodalität bei Kopf-Hals-Tumoren. Sie ist in den Anfangsstadien T1-2 und N0 als alleinige Therapiemethode indiziert, wenn keine Operation erfolgen kann. Bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren kann sie in Verbindung mit einer Operation entweder neoadjuvant zur Verkleinerung des Tumolvolumens (Erhöhung der R0- Resektabilität) oder adjuvant allein oder in Kombination mit Chemotherapie angewandt werden. Bei Inoperabilität wird die definitive Radio- oder Radiochemotherapie als Standardmethode eingesetzt. Effektiv ist die Radiotherapie auch bei Inkurabilität im palliativen Fall eines lokalen oder regionären Rezidivs zur Linderung von Schmerzen und Vermeidung von Exulzationen.

#### **1.4.3 Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist bei der Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen mittlerweile ebenfalls fest etabliert. Sie wird im kurativen Therapieansatz entweder als Kombinationspartner simultan mit Bestrahlung oder auch in Studien als alleinige neoadjuvante Therapie vor Operation oder Bestrahlung eingesetzt. Bei Metastasierung oder Rezidivierung nach erfolgter primärer Operation oder Radiotherapie kann die Chemotherapie zur Lebensqualitätsverbesserung beitragen. Sie setzt jedoch im Allgemeinen einen guten bis mäßigen Allgemeinzustand des Patienten ohne Nieren- oder Herzinsuffizienz oder ohne Vorliegen von anderen Kontraindikationen voraus.

### **1.4.4 Neue biologische Substanzen**

In der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren finden zunehmend Tyrosinkinaseinhibitoren Verwendung. Diese Substanzen sind im Gegensatz zu Chemotherapeutika keine Zellgifte, sondern greifen in die Signalkaskade der Zelle ein und hemmen im Wesentlichen die Proliferation. Cetuximab (Erbix), ein chimärer monoklonaler Antikörper, bindet am epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (EGF-R 1), welcher von Tumorzellen im Kopf-Hals-Bereich vermehrt gebildet wird. Durch Rezeptorbindung wird eine charakteristische zytosolische Signalkaskade blockiert und durch Internalisierung in den Zellkern zusätzlich Zellreparatur und Proliferation gestoppt. Die Arbeitsgruppen Bonner et al. (Bonner et al., 2010) und Vermorken und Specenier (Vermorken und Specenier, 2010) beschreiben die Wirksamkeit von monoklonale EGF-R 1-Antikörper Cetuximab simultan mit einer Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der UICC- Stadien III/IV A,B oder ebenfalls gleichzeitig mit platinhaltiger Chemotherapie als first line- Therapie beim Rezidiv oder bei Fernmetastasierung. In einigen Arbeiten wurde der Einsatz von Cetuximab mono als Alternative zur palliativen Chemotherapie, z. B. bei schlechtem Allgemeinzustand oder bei bestehender Niereninsuffizienz untersucht und bestätigt (Caudell et al., 2008; Dequanter et al., 2010).

### **1.5 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Krankenakten und Behandlungsunterlagen retrospektiv bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich die bekannten prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, prätherapeutischer Hämoglobingehalt sowie das Tumor- und Nekrosevolumen auf deren Bedeutung für das Überleben sowie der Rezidiv- oder Fernmetastasenfreiheit in einem unselektierten Patientengut zu prüfen. Besondere Berücksichtigung sollten dabei die Angaben des Allgemeinzustandes des Patienten in Form des Karnofsky Performance Status inklusive seiner Begleiterkrankungen mit Sicht auf die gewählten Therapien, wie primäre Operation oder definitive Radio- oder Radiochemotherapie finden. Ausgewählt wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx und Larynx, die alle in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg bestrahlt wurden und bei denen zur Erstuntersuchung weitgehend alle oben genannten Angaben vorlagen.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Darstellung des Patientenkollektivs**

Alle Patienten wurden entweder in der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen (HNO) und plastische Chirurgie, in der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie (MKG) der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg sowie in den Lehrkrankenhäusern der Martin-Luther-Universität, den Städtischen Klinika Halle-Dörlau und Dessau, diagnostiziert oder vorbehandelt. Anschließend wurden alle ausgewählten Patienten in die Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Strahlenbehandlung überwiesen.

Über den Zeitraum von September 1998 bis September 2005 wurden anhand der Bestellbücher circa 420 Patienten ermittelt, die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wegen der Diagnose eines bösartigen Tumors im Kopf-Halsbereich vorstellig wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die wegen eines Tumors der Speicheldrüsen, des Nasopharynx oder der Nasen- bzw. Nasennebenhöhlen behandelt wurden, die wegen eines Rezidivs schon eine Vortherapie erhalten hatten, die bei Erstdiagnose bereits sicher eine systemische Metastasierung auswiesen oder deren Akten in Bezug auf die Auswerteparameter (siehe Material und Methoden) sehr unvollständig waren. Bei allen geeigneten Patienten musste ein UICC-Tumorstadium festgelegt sein und ein initiales CT oder MRT der Kopf-Hals-Region mit Kontrastmittel zur Vermessung von Tumor- und Nekrosevolumen vorliegen.

Für die vorliegende Auswertung blieben 203 Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich, die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der MLU Halle-Wittenberg mit einer lokalen Radiotherapie behandelt wurden.

### **2.2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik**

Alle Patienten wurden einer prätherapeutischen Diagnostik nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften für HNO-Heilkunde und MKG unterzogen:

- klinische Untersuchung
- Panendoskopie und Entnahme von Gewebeproben
- vollständige histopathologische Untersuchung
- CT- und MRT-Bilder mit Kontrastmittel des Kopfes und Halses

- CT-Thorax und Sonografie des Abdomens
- Skelettszintigraphie.

Die Einteilung des UICC-Stadiums wurde anhand der UICC-TNM-Klassifikation 5. Auflage vorgenommen (Wittekind und Wagner, 1998) Die Definition der TNM-Kategorien für Kopf-Hals-Tumoren ist im Anhang dargestellt.

### **2.3 Histologie**

Die Gewebeproben wurden zur histopathologischen Diagnosesicherung in das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums der MLU Halle-Wittenberg gesendet und ausgewertet. Die Primärdiagnose wurde durch konventionelle Histopathologie der Gewebeproben gestellt. Anhand des Grading- Systems nach Broder (Broder, 1920) wurde der Grad der Differenzierung des Tumors festgelegt. Um den Malignitätsgrad des Tumors beschreiben zu können, werden die Tumoren nach Zellreichtum, Mitoserate, Zellpolymorphie und Nekrose beurteilt. Der Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms wird in 4 Stufen eingeteilt (G1 bis G4), der mit dem prozentualen Anteil von undifferenzierten Zellen ohne Verhornungstendenz korrespondiert. Die Einteilung nach Differenzierung ist im Anhang dargestellt.

### **2.4 Patientenstammdatenerfassung**

Im Rahmen der Erstaufnahme in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der MLU Halle-Wittenberg wurden die Patienten nach klinischen Symptomen, wie Dysphagie, Heiserkeit, zervikale Schmerzen, Artikulationsschwierigkeiten, aufgrund derer sie erstmalig einen Arzt aufsuchten, befragt. Des Weiteren wurde die Trias der B-Symptomatik erfasst und patientenbezogene Stammdaten aus den Krankenunterlagen entnommen wie:

- Geschlecht
- Alter
- Familienstand
- Beruf
- Gebrauch von Nikotin und Alkohol
- Allgemeinsymptome und B- Symptome.

### 2.5 Einteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Den körperlichen Belastungsstatus erhob ein erfahrener Facharzt, der die Patienten in einer speziellen Kopf-Hals-Sprechstunde innerhalb der Universitätsstrahlentherapie betreute. Die Einteilung erfolgte nach dem KPS- Score (Karnofsky DA, 1948) oder äquivalent dem ECOG-Status (Zubrod, 1969; Oken et al., 1982), siehe **Tabelle 1 und 2**.

**Tabelle 1:** Karnofsky Performance Status (KPS) nach Karnofsky 1948.

KPS (%)	Zustand des Patienten
100	Normalzustand, keine Erkrankung, keine Beschwerden.
90	Normale Leistungsfähigkeit, geringe Krankheitssymptome.
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome.
70	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, arbeitsunfähig, versorgt sich weitgehend selbständig.
60	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, braucht gelegentlich fremde Hilfe.
50	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht bettlägerig.
40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege.
30	Patient ist schwer krank, braucht Krankenhauspflege.
20	Patient ist schwer krank, braucht Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen.
10	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort.

**Tabelle 2:** ECOG-Klassifikation nach Oken et al. 1982.

ECOG	Zustand des Patienten
0	Keine Einschränkung der Aktivität.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich.
2	Patient kann sich versorgen, ist gehfähig, aber nicht arbeitsfähig.
3	Begrenzte Selbstversorgung möglich, Patient 50% oder mehr des Wachzustands bettlägerig.
4	Komplett pflegebedürftig, keine Selbstversorgung mehr möglich, Patient ans Bett gebunden.

### 2.6 Erfassung von Begleiterkrankungen

Zudem wurde aus den Patientenakten anhand der Epikrisen mit Vorbefunden oder aus der laufenden Patientenmedikation die Koinzidenz von Begleiterkrankungen in ihren Häufigkeiten und, wenn angegeben, auch der Grad der Schwere der Einschränkung erfasst. Diese ließen sich folgenden Kategorien zuordnen:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose
- Apoplex
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Neurokognitive Erkrankungen

### 2.7 Messung von Tumor- und Nekrosevolumen

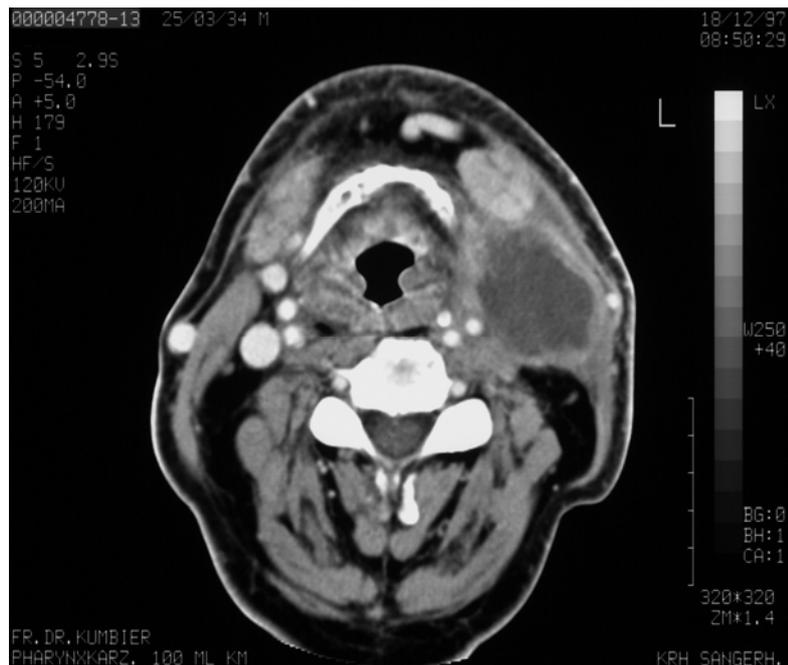
Das Tumor- und Nekrosevolumen wurde anhand der prätherapeutischen CT- und MRT-Aufnahmen ermittelt. Zur Bestimmung des Tumolvolumens wurde zunächst die Schnittebene ausgesucht, auf der der Tumor seine größte Ausdehnung zeigte. Der Tumorquerschnitt wurde quer (x-Achse) und längs (y-Achse) ausgemessen. Zur Bestimmung der Tumorausdehnung in der z-Achse wurde die Schnittebene gesucht, aus der der Tumoranfang ersichtlich wurde. Dieser wurde auf den Folgebildern verfolgt, bis zu der tumorfreien Schnittebene. Durch Abzählen der Folgebilder und Multiplikation der Bildanzahl mit der Schichtdicke wurde die Ausdehnung auf der z-Achse ermittelt. Ebenso wurden auch sämtliche Lymphknotenmetastasen ausgemessen. Mit der Ellipsoidformel wurden das Tumolvolumen (V) und das Volumen der Lymphknotenmetastasen (V) errechnet und zum Gesamttumolvolumen (TV) addiert:

$$TV = \frac{X \times Y \times Z}{2} \text{ cm}^3$$

---

TV = Tumolvolumen (V) + Lymphknotenmetastasenvolumen (V)

Nach gleicher Formel wurde ebenfalls das Nekrosevolumen (NV) ermittelt. Auf den CT-Bildern heben sich die nekrotischen Bereiche innerhalb eines Tumors durch ihre verminderte Dichte vom umliegenden Gewebe als hypodense Zone ab, siehe **Abb. 1**.



**Abb. 1:** CT- Schicht einer Halslymphknotenmetastase im Level II-III links mit ausgedehnter zentraler Nekrose.

## 2.8 Laborchemische Befunde vor Radiotherapie

Vor Einleitung der Strahlen-/ Strahlenchemotherapie wurden die Patienten einer kardialen Funktionsdiagnostik mit Elektrokardiographie und einer Echokardiographie unterzogen. Routinemäßig wurden sowohl vor Therapiebeginn als auch während der Therapie das Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Leuko- und Thrombozyten sowie die Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid abgenommen. Die Nierenfunktion wurde mit Abnahme der Serumparameter Kreatinin, Cystatin C sowie mit einer Kreatininclearance und die Leberfunktion durch ASAT, ALAT, Gamma- GT und die Cholinesterase bestimmt. Während der Therapie erfolgte 2x wöchentlich eine Blutentnahme. Nach Abschluss der Bestrahlungstherapie wurde über den Zeitraum von 4 Wochen 1x wöchentlich eine Kontrolle von den mitbehandelnden Hausärzten durchgeführt. Danach erfolgte eine Kontrolle der Serumparameter nur noch in begründeten Fällen.

## 2.9 Therapieverfahren

### 2.9.1 Operation

Im Falle der Operabilität umfasste diese eine vollständige Tumorentfernung mit Laser oder Elektrokauter unter Schnellschnittbedingungen. Zudem wurden die Patienten überwiegend mit

## Patienten und Methodik

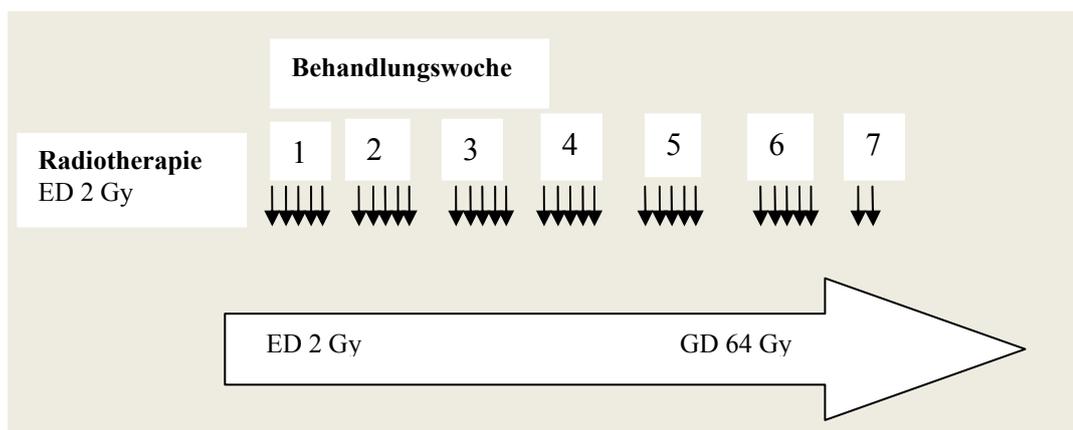
einer modifiziert- radikalen Neck dissection versehen. Nach Abschluss einer definitiven Radiochemotherapie wurde im Intervall von circa 6 Wochen eine Reperendoskopie zur Responsebeurteilung des Primärtumors vorgenommen. Im Fall einer kompletten Remission wurde dann bei residuellen Lymphknoten > 1cm im größten Durchmesser mit Zeichen der Nekrose auch eine selektive Salvage-Neck dissection angeschlossen.

### 2.9.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie wurde entweder 2 dimensional (2D)-konventionell oder 3D-konformal durchgeführt. Für alle Patienten wurden individuelle thermoplastische 4- Punkt- Kopf-Hals-Schulter-Masken angefertigt. Die Bestrahlungsplanung erfolgte am Simulator und anschließend mittels CT- Datensatz, entweder nach den Reports der Internationalen Kommission für Strahlungseinheiten und Messung (ICRU) Nummer 29, Nummer 50 bzw. Nummer 62. Isozentrische Mehrfeldertechniken fanden bei allen Patienten Anwendung. Als Strahlenquelle dienten Linearbeschleuniger der Firma Siemens mit 6-15 MV Photonen oder Elektronen der Energien 6 bis 12 MeV.

#### 2.9.2.1 Normfraktionierte Radiotherapie

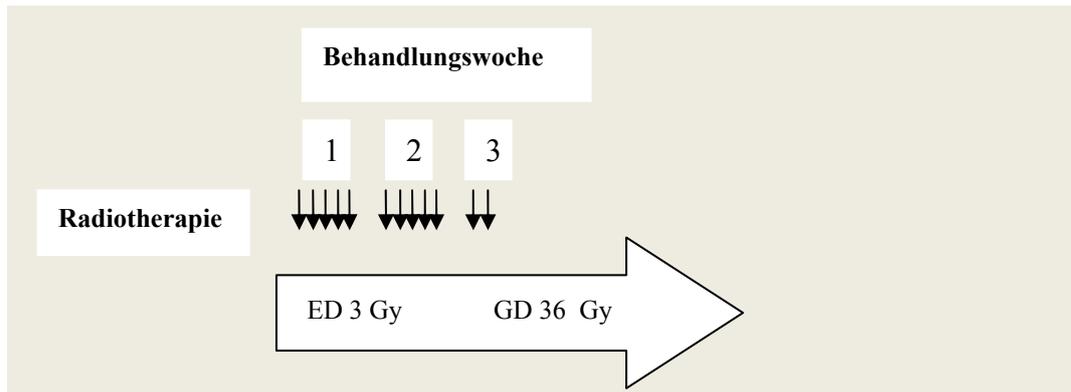
Nach erfolgter Operation erhielten die Patienten auf die ehemalige Primärtumorregion und alle tumorbefallenen Lymphknotenstationen am Hals je 5 Tage pro Woche eine Einzeldosis (ED) von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 64 - 70Gy. Makroskopisch nicht befallene Lymphabstrombahnen (pN0) wurden mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis 50 Gy therapiert, siehe **Abb. 2**.



**Abb. 2:** Normfraktioniertes Radiotherapie-Schema in der adjuvanten Situation.

### 2.9.2.2 Hypofraktionierte Radiotherapie

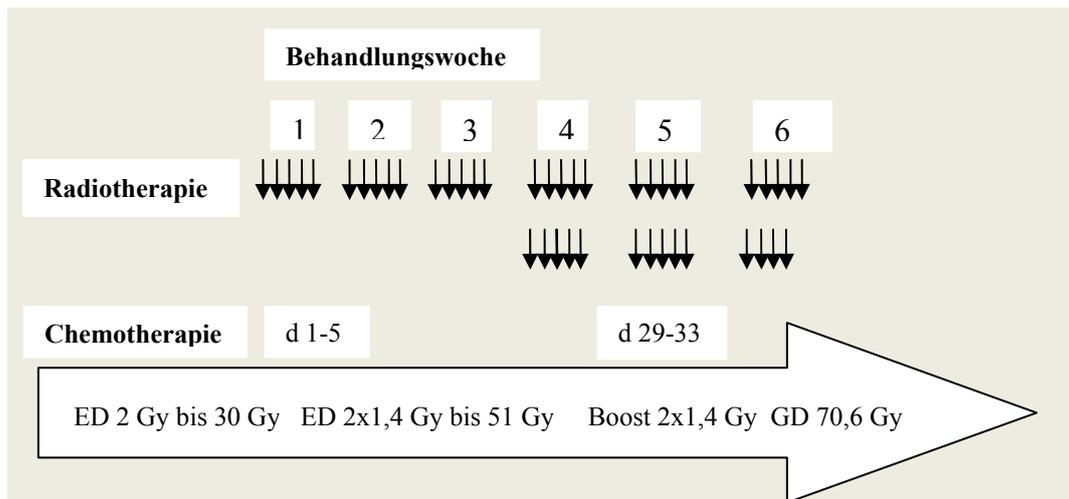
Bei Hypofraktionierung (HypoRT) wurde mit einer Einzeldosis von 3 Gy täglich 5 mal wöchentlich die makroskopische Primärtumorregion, die makroskopisch befallenen Lymphknoten sowie die elektiven Halslymphknotenstationen bis 36 oder 45 Gy und bei einigen Patienten weiter der makroskopische Primärtumor und die makroskopisch befallenen Lymphknoten mit 3 Gy bis kumulativ 54 Gy behandelt, siehe **Abb. 3**.



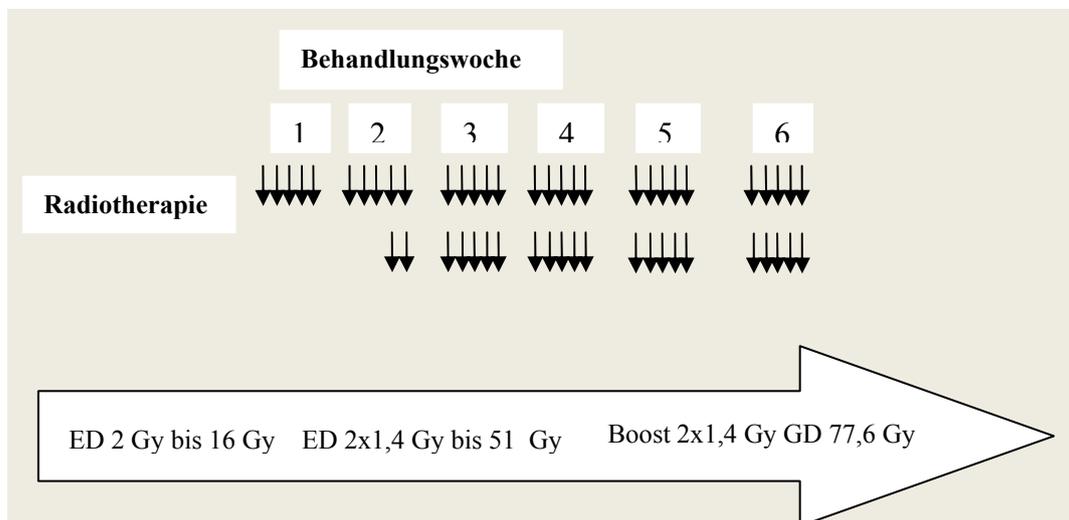
**Abb. 3:** Hypofraktioniertes Radiotherapie-Schema in der palliativen Situation.

### 2.9.2.3 Hyperfraktioniert– akzelerierte Radiotherapie (HART)

Anhand der ARO- Studie 95-06 (Budach- Protokoll), die eine alleinige hyperfraktioniert– akzelerierte Radiotherapie (HART) gegen eine simultane HART + Chemotherapie verglich, erhielten innerhalb sowie in Anlehnung an die Studie die Patienten auf den Primärtumor, auf die befallenen und die elektiven Lymphabflußgebiete zunächst eine Einzeldosis von 2 Gy 1 mal täglich 5 mal wöchentlich bis 16 oder 30 Gy. Danach wurde auf das gleiche Volumen 2 mal 1,4 Gy bis 51 Gy gegeben. Im Anschluss folgte eine Dosisaufsättigung als Boostbestrahlung nur noch auf den makroskopisch sichtbaren Tumor und die befallenen Lymphknoten bis zu einer Gesamtdosis von 70,6 oder 77,6 Gy, siehe **Abb. 4 und Abb. 5**.



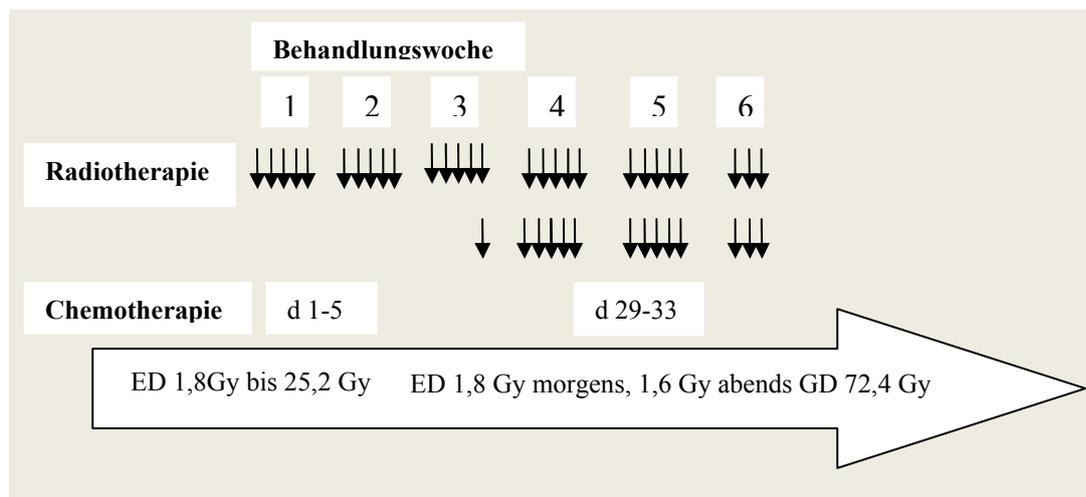
**Abb. 4:** Hyperfraktioniert-akzeleriertes Radiotherapie-Schema (HART) mit Chemotherapie in der definitiven Situation.



**Abb. 5:** Hyperfraktioniert- akzeleriertes Radiotherapie-Schema ohne Chemotherapie (Budach-Studie) in der definitiven Situation.

### 2.9.2.4 Hyperfr.-akzelerierte Radiotherapie mit concomitantem Boost

Bei der hyperfraktioniert- akzelerierten Radiotherapie im concomitanten Boost- Verfahren (ccBoost-HART) wurden der makroskopische Tumor, die befallenen und die elektiven Lymphabflußgebiete 1-mal täglich mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy 5-mal wöchentlich bis zu einer Dosis von 25,2 Gy bestrahlt. Anschließend folgte täglich eine zweimalige Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy morgens umfassten den Tumor, die befallenen und die elektiven Lymphabflußgebiete und im Abstand von mindestens 6 Stunden eine weitere Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,6 Gy nur auf den makroskopischen Tumor und die befallenen Lymphknoten. Die Gesamtdosis betrug 72,4 Gy, siehe **Abb. 6**.



**Abb. 6:** Hyperfraktioniert-akzeleriertes Radiotherapie-Schema als HART- ccBoost in der definitiven Situation.

### 2.9.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde ausschließlich in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der MLU Halle-Wittenberg, zumeist stationär, durchgeführt. Folgende Chemotherapeutika und Schemata kamen zum Einsatz:

Cisplatin:

Simultane Chemotherapie mit normfraktionierter Radiotherapie in adjuvanter Situation: 1. und 5. Behandlungswoche Tag 1 - 5 und Tag 29 - 33 mit täglicher Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als Kurzinfusion 30 Minuten vor der Bestrahlungsfraction.

Simultane Chemotherapie mit hyperfraktioniert- akzelerierter Radiotherapie in definitiver Situation: 1. und 5. Behandlungswoche Tag 1 - 5 und Tag 29 - 33 mit täglicher Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF als Kurzinfusion 30 Minuten vor der Bestrahlungsfraction. Ab 2004 erhielten einige Patienten in der primären Therapiesituation simultan Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> KOF im wöchentlichen Schema am Tag 1, 8, 15, 22, 29 als Kurzinfusion 30 Minuten vor der Bestrahlungsfraction.

Um die Verträglichkeit der cisplatinbasierten Chemotherapie zu verbessern, erhielten die Patienten eine Prämedikation mit 5HT<sub>3</sub>- Antagonisten 8 mg i.v., Dexamethason 8 mg i.v. und Ranitidin 50 mg i.v.. Nach der Chemotherapiegabe erfolgte eine infusionale Hydratation mit insgesamt 1,5 Litern isotonischer Kochsalzlösung 0,9% und Mannitollösung mit 500 ml.

5-Fluorouracil (5-FU):

## Patienten und Methodik

---

Simultane Chemotherapie mit normfraktionierter Radiotherapie in adjuvanter Situation: Simultan mit Cisplatin (s.o.) 1. und 5. Behandlungswoche Tag 1-5 und Tag 29 - 33 täglich 600 mg/m<sup>2</sup> KOF als 120 Stunden Dauerinfusion über einen zentralvenösen Zugang. Die maximale Tagesdosis betrug 1800 mg.

Paclitaxel:

Simultane Chemotherapie mit hyperfraktioniert- akzelerierter Radiotherapie in definitiver Situation: Die Paclitaxelgabe erfolgte insgesamt 2-mal wöchentlich über den gesamten Bestrahlungszeitraum mit einer Einzeldosis von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF als Kurzinfusion i.v. pro Tag insgesamt 12 Kurse. Vor der Paclitaxelgabe erfolgte eine Prämedikation mit Fenistil 1 Ampulle i.v., Ranitidin 1 Ampulle i.v. und Dexamethason 8 mg i.v.. Außerdem wurde der Patient engmaschig zu Beginn der Therapie klinisch überwacht.

Mitomycin C:

Simultane Chemotherapie mit hypofraktionierter Radiotherapie oder im Rahmen der HART-Studie Budach: Mitomycin-C wurde am 1. Tag und evtl. ein zweites Mal am Tag 29 der Behandlung mit einer Einzeldosis von 10mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. während der Behandlung verabreicht. Die maximale Tagesdosis betrug 18 mg.

### 2.10 Nachsorge

Die klinische und apparative Nachsorge fand gemeinsam in den diagnostizierenden und therapierenden Einrichtungen statt. Die Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität sah das in der **Tabelle 3** aufgelistete Nachsorgeschema vor. Dabei wurden die Patienten im 1. und 2. Jahr engmaschig jeweils im Abstand von 3 Monaten untersucht. Nach den ersten zwei Jahren wurden die Abstände dann größer. Zudem wurden die Patienten in den organonkologischen Nachsorgesprechstunden der HNO- und MKG- Kliniken anhand der Leitlinien der Fachgesellschaften ebenfalls regelmäßig kontrolliert. Wenn Patienten ihre Nachsorgetermine nicht wahrnahmen, wurde durch Anschreiben der weiterbehandelnden HNO- oder Hausärzte versucht, Informationen bezüglich des aktuellen Erkrankungsstatus des Patienten und bei Verdacht auf Tod ggf. die Todesursache zu erlangen.

**Tabelle 3:** Nachsorgeschema in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der MLU Halle- Wittenberg.

<b>Zeitraum</b>	<b>Häufigkeit</b>
1. und 2. Jahr	vierteljährlich
3. und 4. Jahr	halbjährlich
5. Jahr und danach fakultativ	jährlich

### 2.11 Datenerfassung und Datenauswertung

Die Daten wurden retrospektiv aus den archivierten Krankenakten erhoben. Diese umfassten die Angaben zur Person, zum Allgemeinzustand, Risikofaktoren, wie Rauchen und Alkohol, Begleiterkrankungen, die prätherapeutischen Daten aus CT- und MRT-Aufnahmen, labordiagnostischen Werte, Befunde des Pathologischen Institutes, OP-Protokolle, Behandlungsart- und -erfolg, Daten zur Bestrahlung und Chemotherapie sowie Nebenwirkungen der Therapie. Die akuten und chronischen strahlen- und chemotherapiebedingten Toxizitäten wurden nach der zum Zeitpunkt der Auswertung gültigen NCI-CTC-Klassifikation Version 2.0 erfasst. Zur statistischen Analyse wurde das SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) verwendet. Mehrere wiederholende Überprüfungen und Korrekturen der Daten sowie eine umfangreiche Plausibilitätsprüfung wurde vor der Endauswertung 2006 durchgeführt. Häufigkeiten wurden anhand von Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede bewertet. Die Überlebensanalyse wurde univariate mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Überlebenskurven wurden dabei mit Hilfe des Log-Rang-Tests verglichen.

### Wichtige Definitionen:

- Diagnosedatum:** Als Diagnosedatum wurde das Datum der Entnahme der Probe festgelegt.
- Response:** Die Responsebeurteilung erfolgte nach RECIST- Kriterien (Therasse et al., 2000). Als „komplett“ tumorfrei (CR) wurden Patienten angesehen, die 4-6 Wochen nach Abschluss der definitiven Strahlenbehandlung bei der klinischen Nachsorgeuntersuchung, im Ultraschall des Halses und im CT oder MRT mit Kontrastmittel der Kopf- Hals- Region keinen Hinweis auf ein lokales Tumorgeschehen, über keine zervikalen Lymphknotenmetastasen und keine Beschwerden angaben, die an eine Fernmetastasierung denken ließen. Bei teilweiser Tumorrückbildung von mindestens 30% über 4 Wochen wurde eine partielle Remission (PR), bei gleichgebliebener Tumorgöße eine unveränderte Situation (SD) und bei einer weiter fortschreitenden Erkrankung ein Tumorprogress (PD) angenommen. War der Patient nach Abschluss der definitiven Radiotherapie oder nach Abschluss der adjuvanten Therapie für mindestens 4 Wochen tumorfrei, aber wurde anschließend eine Wiederkehr der Erkrankung festgestellt, so wurde diese Situation als Rezidiv definiert.
- Gesamtüberlebenszeit:** Als Überlebenszeit galt die Zeit vom Diagnosedatum bis zum Todesdatum. Bei noch lebenden Patienten oder Patienten mit unklarem Status wurde das Datum als Endzeitpunkt gewählt, an dem der Patient zuletzt lebend gesehen wurde. Dieses wurde entweder aus den Akten entnommen oder beim jeweiligen Hausarzt erfragt.

## **Patienten und Methodik**

---

Die multivariaten Analysen wurden mit dem Cox-Regressionsmodell zur Ermittlung der Abhängigkeitsstruktur der einzelnen Variablen eingesetzt. Dabei wurden sowohl das Überlebenszeitintervall der Verstorbenen als auch die zensierten Fälle berücksichtigt. Variablen im Modell waren Alter, Geschlecht, TNM-Kategorie, KPS/ECOG, Gesamtdosis, Chemotherapie, Operation und Anzahl an Transfusionen während der Radiotherapie. Grundsätzlich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p < 0,05$ ) als statistisch signifikant akzeptiert. Eine Korrektur der p-Werte für multiples Testen wurde nicht vorgenommen, die präsentierten p-Werte sind somit explorativ zu bewerten.

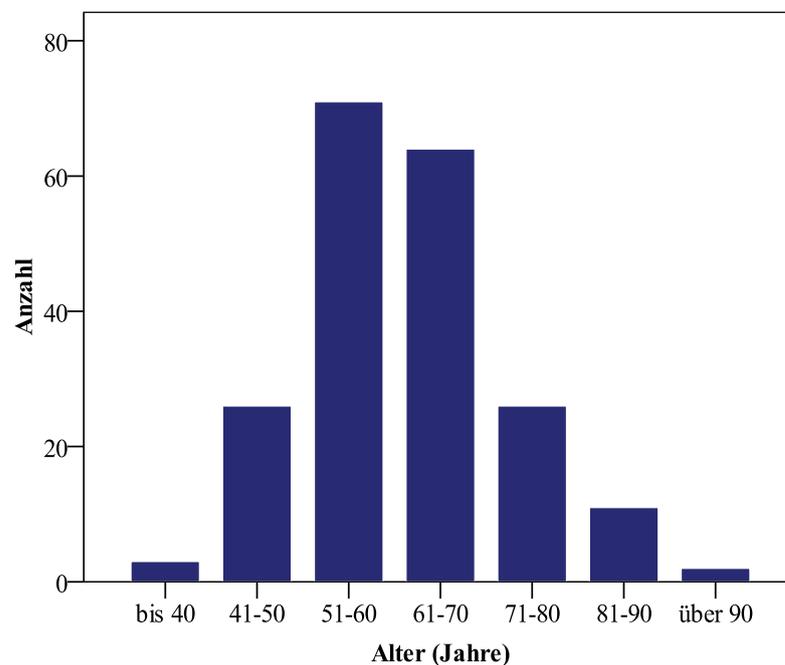
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Die Patienten wurden zwischen 09/1998 bis 09/2005 behandelt. Die Überlebensdaten wurden fortlaufend aktualisiert, zuletzt 04/2006. Insgesamt blieben 203 Patienten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in der Analyse. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 36,5 Monate (Spanne 2 – 75 Monate).

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die 203 Patienten waren zwischen 37 und 93 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre. Der Altersgipfel lag somit im 5. Lebensjahrzehnt, siehe **Abb. 7**. Der überwiegende Teil der Patienten nämlich 135/203 (67%) waren zwischen 50 und 70 Jahre alt. 183/203(90%) Patienten waren Männer und 20/203 (10%) waren Frauen. Somit betrug das Geschlechterverhältnis 8:1. Während der Anteil der Frauen die vor und nach dem 70. Lebensjahr erkrankten gleich war, erkrankte ein Großteil der Männer (n = 150/183; 82%) schon vor dem 70. Lebensjahr.



**Abb. 7:** Altersverteilung des Patientengutes (n = 203).

### 3.2 Nikotin- und Alkoholkonsum

Im Untersuchungsgut konnten bei 194/203 (96%) Patienten (176 Männer, 18 Frauen) Angaben zum Nikotingebrauch ausgewertet werden. Bei 9/203 (4%) fehlten diesbezügliche Angaben. Danach waren 167/194 (86%) der Patienten Raucher, in der Verteilung 155/167 (93%) Männer und 12/167 (7%) Frauen. Somit waren 27/194 (14%) Patienten Nichtraucher. 79/167 (39%) rauchten bis zu 20 Zigaretten pro Tag, 79/167 (39%) bis 40 Zigaretten und 9/167 (5%) rauchten sogar über 40 Zigaretten am Tag.

Regelmäßiger aktiver Alkoholkonsum oder in der Vergangenheit im Sinne einer Abhängigkeit wurde von 112/183 (61%) Männern und 5/20 (25%) Frauen bejaht. Eine Kombination der Risikofaktoren Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum lag bei 106/183 (58%) der Männer und 5/20 (25%) der Frauen vor. Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 203 Patienten traf die Kombination beider Risikofaktoren bei 55% zu.

#### 3.2.1 UICC-TNM-Stadium und Histologie bei Primärdiagnose

T4-Tumoren lagen bei 167/203 (82%) Patienten vor und waren somit am häufigsten vertreten. T3-Tumoren wurden bei 20/203 (10%) Patienten, T2 bei 12/203 (6%) Patienten und T1 bei 3/203 (1,5%) und ein nicht definierter Primärtumor bei einem (0,5%) Patienten diagnostiziert. Bei 185/203 (91%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden, siehe **Tabelle 4**.

**Tabelle 4:** TNM-Kategorie aller Patienten (n = 203).

<b>T-Stadium</b>	<b>Anzahl der Patienten n (%)</b>
T1	3 (1,5)
T2	12 (6)
T3	20 (10)
T4	167 (82)
Tx	1(0,5)
<b>N-Stadium</b>	
N0	18 (9)
N1	16 (8)
N2a	46 (23)
N2b	58 (28)
N2c	30 (15)
N3	35 (17)
<b>M-Stadium</b>	
M0	181 (89)
M1	12 (6)
Mx	10 (5)

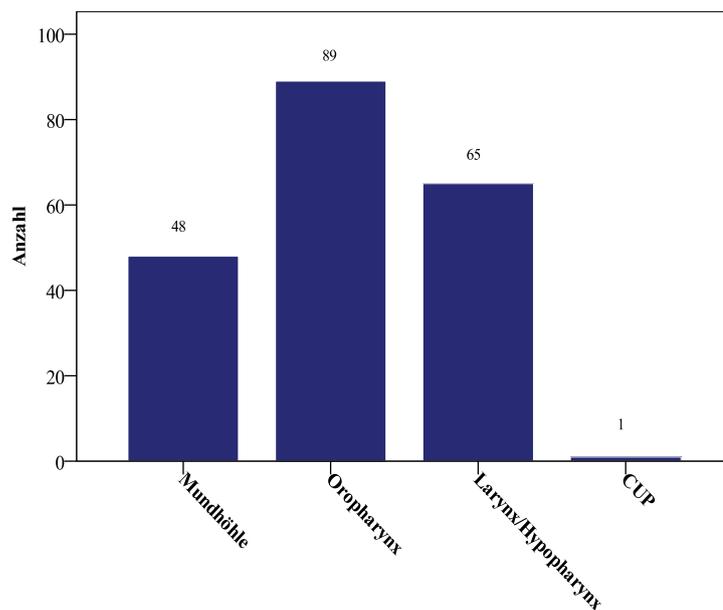
## Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren sicher bei 181/203 (89%) Patienten keine Fernmetastasen nachweisbar (M0). Bei 12/203 (6%) Patienten bestand die Annahme einer Organmetastasierung, wobei primär keine histologische Sicherung erfolgte und die Patienten engmaschig kontrolliert wurden. Bei 10 (5%) Patienten fehlten diesbezügliche Angaben (Mx).

Histologisch waren die Tumore mit 117/203 (57%) dem verhornenden und 86/203 (43%) dem nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom zuzuordnen. Der histopathologische Differenzierungsgrad konnte retrospektiv bei 193 Patienten ermittelt werden. Dabei waren 12/193 (6%) G1 differenziert, 73/193 (38%) G2, 100/193 (52%) G3 und 8/193 (4%) wurden als G4 definiert.

### 3.2.2 Lokalisation der Primärtumoren

**Abb. 8.** stellt die Lokalisationen der Primärtumoren dar. Die häufigste Tumorlokalisation war der Oropharynx mit 43,8%, gefolgt von Larynx/Hypopharynx (32%) und Mundhöhle (23,6%). Bei 0,5% der Patienten blieb der Sitz des Primärtumors unbekannt und wurde somit als CUP klassifiziert.

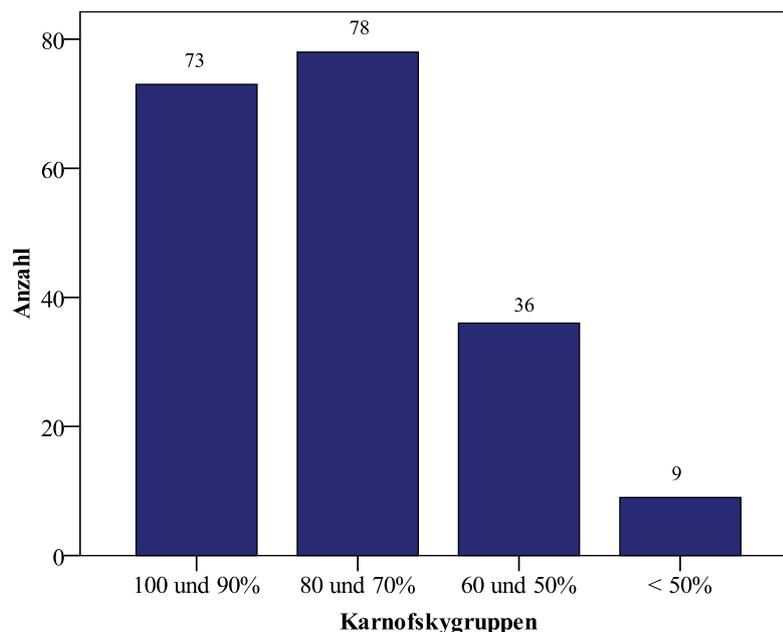


**Abb. 8:** Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren (n = 203).

### 3.3 Die Körperliche Leistungsfähigkeit

#### 3.3.1 Karnofsky Performance Status (KPS)

Der prätherapeutische KPS konnte bei 196/203 (96%) der Patienten aus der Akte entnommen werden. Insgesamt hatten 73/196 (37%) Patienten einen KPS vom 100 - 90%, 78/196 (40%) Patienten einen KPS 80 - 70%, 36/196 (18%) Patienten einen KPS 60 - 50% und nur 9/196 (5%) Patienten einen KPS unter 50%, siehe **Abb. 9**.



**Abb. 9:** Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom Karnofsky Performance Status (KPS) (n = 196).

#### 3.3.2 Eastern Cooperative Oncology Group-Score (ECOG)

Der ECOG-Status, der sich z.B. in den USA zur Einschätzung des Allgemeinzustands etabliert hat, wurde bei 199/203 (98%) Patienten erhoben. Es waren 75/199 (37%) Patienten im ECOG 0, 76/199 (38%) im ECOG 1, 36/196 (19%) im ECOG 2 und 9/199 (6%) im ECOG 3 klassifiziert worden.

#### 3.3.3 Anzahl der Komorbiditäten

Insgesamt konnte bei 104/203 (51%) Patienten eine oder mehrere Begleiterkrankungen erhoben werden. In der Summe waren es 208 Begleiterkrankungen, siehe **Tabelle 5**. Ausgewertet wurden die Häufigkeiten der Begleiterkrankungen im Zusammenhang mit dem eingeschätzten KPS. Die Gruppe 1 erfasste die Anzahl der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem KPS 100 - 80% und die zweite Gruppe Patienten im KPS  $\leq$  70%. Im Wesentlichen waren die

## Ergebnisse

Komorbiditäten in den beiden Gruppen gleich verteilt. Signifikant höher war die Anzahl von Patienten mit einer arteriellen Hypertonie in der Gruppe KPS 100 -80% mit 17% lediglich nur 7% in der Gruppe mit KPS  $\leq$  70%.

**Tabelle 5:** Anzahl aller Komorbiditäten in den Gruppen KPS 100-80% und KPS  $\leq$  70% (n = 196).

Komorbidität	Anzahl Patienten n (%)	KPS Anzahl Patienten n (%)	
		100 – 80%	$\leq$ 70%
Myokardinfarkt	48 (25)	25 (13%)	23 (12%)
Arterielle Hypertonie	46 (23)	33 (17%)	13 (7%)
Diabetes mellitus	31 (16)	17 (9%)	14 (7%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	15 (8)	8 (4%)	7 (3%)
Koronare Herzkrankheit	13 (6)	10 (5%)	3 (2%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	11 (6)	7 (4%)	4 (2%)
Alkoholbedingte Leberzirrhose	10 (5)	5 (3%)	5 (3%)
Apoplex	5 (3)	3 (2%)	2 (1%)
Magenulkus	9 (4)	3 (2%)	6 (3%)
Niereninsuffizienz	8 (3)	3 (3%)	5 (3%)
Hyperthyreose	3 (1)	2 (1%)	1 (0,5%)
Anderer solider Tumor	4 (2)	3 (3%)	1 (0,5%)
Arrhythmie	3 (1)	2 (1%)	1 (0,5%)
Pankreaserkrankung	2 (1)	2 (1%)	0 (%)
<b>Gesamt</b>	208	123	85

### 3.4 Radiotherapieschemata

Je nach den patientenbezogenen sowie den verschiedenen tumorspezifischen Charakteristika resultierten differenzierte radiotherapeutische Vorgehensweisen:

Radiotherapiegruppe 1:

Es wurden 26/203 (13%) Patienten primär operiert und bekamen anschließend eine normfraktionierte Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 64-70Gy  $\pm$  simultane Chemotherapie. Lag eine R2- Resektion vor oder war die Erkrankung kurze Zeit nach der Operation wieder progredient, wurden diese Patienten mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie unterzogen.

Radiotherapiegruppe 2:

Die definitive hyperfraktioniert- akzelerierte Radiotherapie (HART) wurde entweder als HART  $\pm$  Chemotherapie oder als eine ccBoost-HART durchgeführt. Eine ccBoost-HART wurde bei

## Ergebnisse

---

116/203 (57%) der Patienten angewendet. Davon bekamen 84/116 (72%) Patienten eine simultane Chemotherapie.

Radiotherapiegruppe 3:

Diese Gruppe mit 64/203 (32%) Patienten erhielt eine hypofraktionierte Radiotherapie (HypoRT) mit einer Einzeldosis von 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 36/54 Gy. Von diesen Patienten bekamen 14/64 (21%) eine simultane Chemotherapie, **Tabelle 6**.

## Ergebnisse

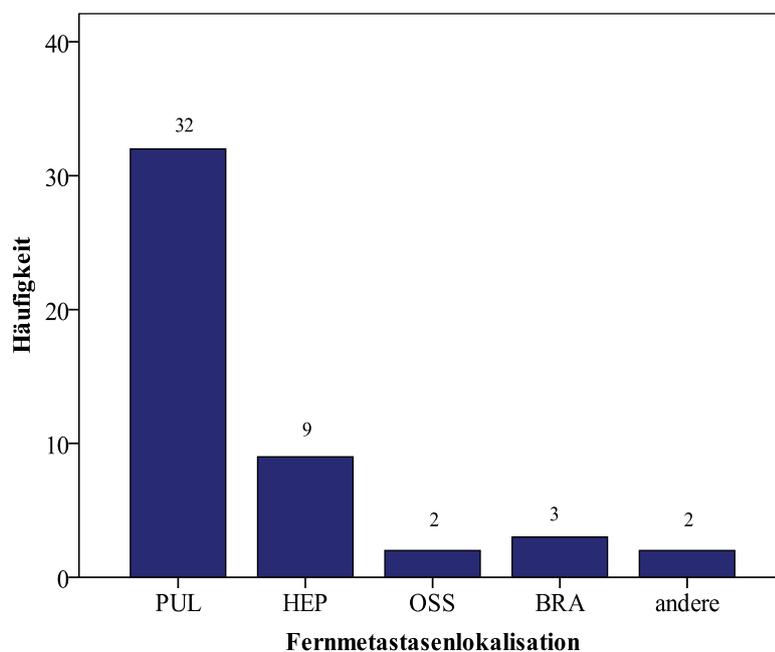
**Tabelle 6:** Patientenverteilung in den Radiotherapiegruppen (n = 203).

Patientencharakteristika	OP + RT/RChT n = 28 (%)	HART + ChT n = 84 (%)	HART n = 32 (%)	HypoRT n = 64 (%)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Frauen	1 (3)	7 (8)	3 (9)	9 (14)	0,9
Männer	27 (97)	77 (92)	29 (91)	55 (86)	
<b>Alter</b>					
≤40 -69	22 (78)	77 (91)	24(75)	41(64)	0,3
≥70	6 (22)	7 (8)	8 (25)	23 (36)	
<b>Primärtumorlokalisation</b>					
Mundhöhle	11 (40)	12 (14)	12 (38)	16 (25)	0,6
Oropharynx	10 (36)	43 (52)	14 (44)	21 (33)	
Larynx-/Hypopharynx	7 (24)	29 (34)	6 (18)	26 (41)	
<b>T- Stadium</b>					
T1+T2	6 (21)	5 (6)	0	4 (7)	0,07
T3+T4	22 (79)	79 (94)	32 (100)	59 (93)	
<b>N- Stadium</b>					
N0+N1	8 (28)	13 (15)	6 (19)	10 (16)	0,09
N2+N3	20 (71)	71 (85)	26 (81)	54 (84)	
<b>Differenzierungsgrad</b>					
Gut (G1)	5 (17)	2 (2)	2 (6)	3 (9)	0,1
Mäßig (G2)	9 (33)	37 (44)	13 (41)	16 (25)	
Wenig (G3)	12 (42)	43 (52)	15 (47)	32 (50)	
Schlecht (G4)	2 (3)	2 (2)	2 (6)	3 (9)	
<b>Nikotin</b>					
ja	27 (97)	72 (86)	27 (84)	50 (78)	0,2
nein	1 (3)	9 (10)	5 (16)	9 (14)	
<b>Alkohol</b>					
Ja	11 (39)	50 (60)	18 (56)	37 (58)	0,7
nein	7 (25)	28 (33)	12 (38)	21 (33)	
<b>KPS</b>					
100-80%	19 (68)	72 (86)	18 (56)	20 (31)	<b>0,001</b>
≤ 70%	8 (28)	11 (13)	13 (40)	40 (62)	
<b>ECOG</b>					
0-1	22 (79)	77 (92)	26 (82)	29 (46)	<b>0,001</b>
2-3	5 (21)	6 (8)	5 (16)	31 (49)	
<b>Anzahl Begleiterkrankungen</b>					
0	13 (46)	43 (51)	14 (44)	21 (33)	0,8
1-3	15 (54)	35 (41)	16 (50)	28 (44)	
>3	0	3 (8)	1 (4)	12 (19)	
<b>PEG</b>					
ja	28 (100)	83 (99)	32 (100)	45 (70)	0,4
nein	0	1 (1)	0	19 (30)	
<b>Gesamtdosis</b>					
Mittel (Gy)	69	71	74	45	<b>0,001</b>
Spannbreite (Gy)	61 – 77,6	61 – 77,6	61 – 77,6	36 – 54	
<b>Chemotherapie</b>					
ja	11 (39)	84 (72)		14 (22)	<b>0,001</b>
nein	17 (61)	32 (28)		50 (78)	

### 3.5 Häufigkeit von Rezidiv und Fernmetastasierung

Bei 200 Patienten des Auswertekollektivs konnte eine regelmäßige Nachsorge durchgeführt werden. Bei 3/200 (1,5%) Patienten trat während oder kurz nach Radiotherapie der Exitus letalis aufgrund der weiteren Tumorprogression auf. Im Beobachtungszeitraum entwickelten 78/200 (39%) Patienten ein Rezidiv. Von diesen traten 43/200 (21%) der Rezidive nach klinischer Tumorfreiheit an der Stelle des Primärtumors wieder auf. In weiteren 27/200 (13%) Fällen wurden regionale Lymphknotenrezidive diagnostiziert. Bei 8/200 (4%) Patienten trat sowohl lokal als auch regional ein Rezidiv auf.

Bei 67/181 (37%) der bei Primärdiagnose als sicher M0 klassifizierten Patienten wurden im weiteren Verlauf der Beobachtung Fernmetastasen festgestellt. Bei 20/181 (11%) Patienten wurden fernegelegene Lymphknotenstationen, wie z.B. in der Mediastinalregion, als Fernmetastasen diagnostiziert. Bezogen auf das Gesamtkollektiv waren somit 33% der Patienten betroffen. So blieben 133/203 (67%) Patienten fernmetastasenfrei. Bei 10/203 (5%) Patienten fehlten diesbezügliche Angaben. Im Patientenkollektiv mit gesicherten Angaben hinsichtlich der Lokalisation der Fernmetastasen standen pulmonale Metastasen bei 32/67 (48%) Patienten an erster Stelle, gefolgt von hepatischen und ossären Metastasen. In der **Abb. 10** sind die Lokalisationen und die Häufigkeiten der Fernmetastasen dargestellt.

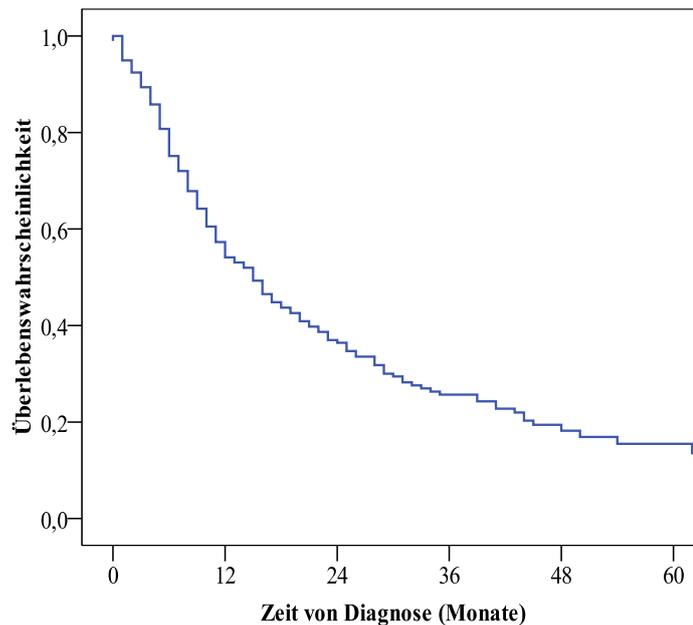


**Abb. 10:** Lokalisation der Fernmetastasen.

### 3.6 Überleben

Die letzte Aktualisierung der Überlebensdaten erfolgte 04/2006. Zu diesem Zeitpunkt waren 153/203 (75%) der Patienten bereits verstorben. Nur 50/203 (25%) Patienten wurden noch als lebend erfasst. Die Grunderkrankung war bei 135/153 (88%) Patienten die häufigste Todesursache, bei 12/203 (6%) Patienten war der Tod nicht durch das Malignom bedingt. Bei 6/153 (4%) Patienten fehlten diesbezügliche Angaben. Es wiesen bereits 24/50 (48%) der als noch lebend registrierten Patienten ein Rezidiv bzw. Metastasen auf. Nur 26/203 (13%) aller Patienten waren somit klinisch und radiologisch komplett tumorfrei und so möglicherweise als vom Tumor geheilt einzustufen.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-JÜL) des Patientenkollektivs ist in **Abb. 11** dargestellt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15 Monate [Konfidenzintervall (KI) 95%; 11-18 Monate]. Ein Jahr nach Diagnosestellung lebten noch 57% der Patienten, nach 2 Jahren 36%, nach 3 Jahren 26% und 18% nach 4 Jahren. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren betrug 15%. Bei Frauen betrug die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren 14% und bei Männern 16%.



Personen im Risiko:

197      107      65      39      15      8

**Abb. 11:** Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtkollektiv (n=203).

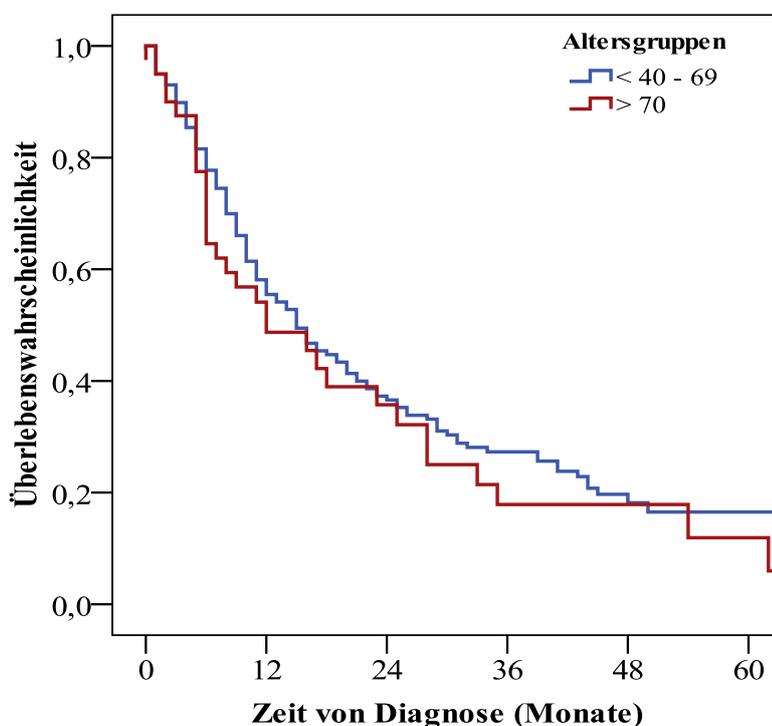
### 3.6.1 Überleben nach Alter und Geschlecht

Patienten (n = 161; 79%)  $\geq$  40. – 69. Lebensjahr (Lj.) bildeten die 1. Gruppe, die 2. Gruppe umfasste Patienten  $\geq$  70 Jahren (n = 42; 21%). Der Altersgipfel lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Ergebnisse der Überlebensanalyse in Bezug auf das Alter der Patienten sind in der **Tabelle 7** und **Abb.12** dargestellt.

**Tabelle 7:** Das 2- und 5-JÜL in Bezug zum Patientenalter bei Diagnose.

Alter	2-JÜL (%)	5-JÜL (%)	Log-Rang-Test <i>p</i> -Wert
$\geq$ 40.-69. Lj.	36	16	0,3
$\geq$ 70.Lj.	36	12	

Es konnte für die beiden Gruppen kein signifikanter Überlebensunterschied gezeigt werden.



Personen im Risiko:

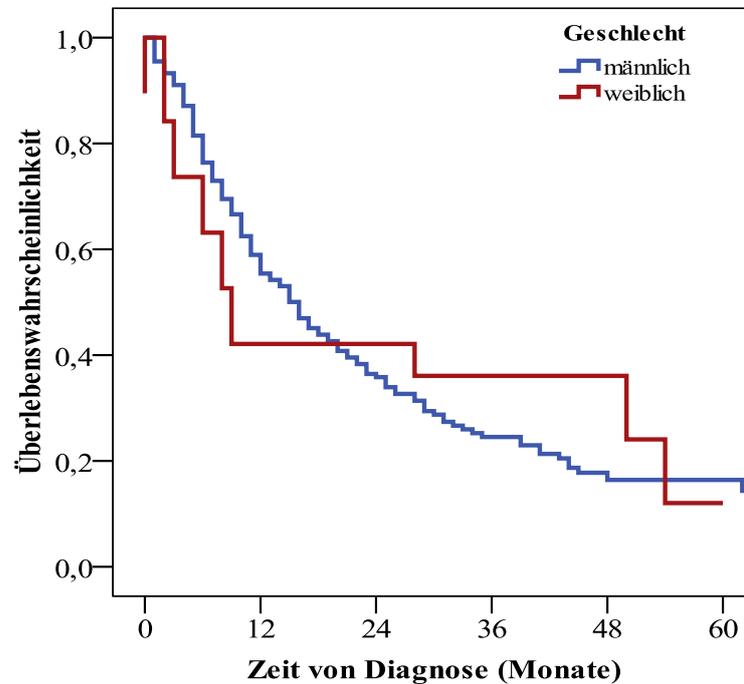
> 40.– 69	157	86	54	34	12	6
Lj						
$\geq$ 70.Lj	39	18	10	5	3	2

**Abb. 12:** Überlebenswahrscheinlichkeit zweier Altersgruppen (n = 203).

Im Patientenkollektiv waren 183/203 (90%) männliche und 20/203 (10%) weibliche Patienten. Somit betrug das Verhältnis 8:1. Das 2- und 5-JÜL belief sich bei Frauen auf 42% und 12%,

## Ergebnisse

während dieses bei männlichen Patienten 35% und 17% betrug. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei beiden Geschlechtern mit dem Log-Rank-Test mit  $p = 0,9$  konnte nicht belegt werden, siehe **Abb.13**.



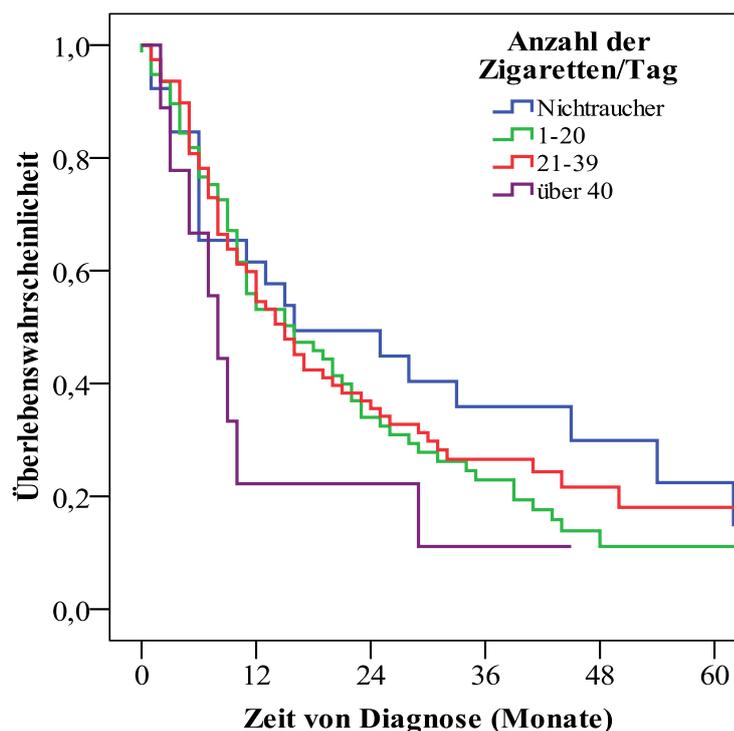
Personen im Risiko:

Männer	178	100	58	24	12	8
Frauen	18	8	7	5	3	0

**Abb. 13:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (n = 203).

### 3.6.2 Überleben bei Nikotin- und Alkoholabusus

Das Verhältnis Raucher zu Nichtraucher betrug circa 6:1. Das 2- und 5-JÜL in der Nichtrauchergruppe zur Rauchergruppe betrug 56% und 15% vs. 51% und 14%. Das Ergebnis war nicht signifikant unterschiedlich (Log-Rang-Test  $p = 0,2$ ). Beim Vergleich des Gesamtüberlebens in den verschiedenen Rauchergruppen stellte sich keine Signifikanz in den gebildeten 4 Gruppen heraus (Log-Rang-Test  $p = 0,4$ ). Im Vergleich zur Nichtraucher-Gruppe zeigte sich jedoch tendenziell ein deutlich schlechteres Überleben bei starken Rauchern mit über 40 Zigaretten pro Tag (Log-Rang-Test  $p = 0,2$ , **Abb. 14**).



Personen im Risiko:

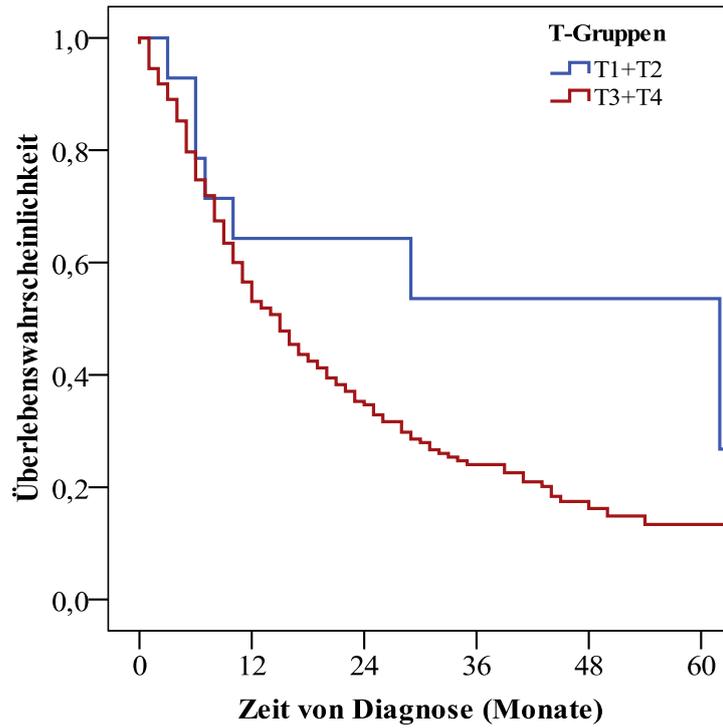
keine	28	17	10	8	4	2
0-20	77	38	22	13	4	2
20-40	78	43	26	15	6	3
> 40	10	2	1	0	0	0

**Abb. 14:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten/Tag (n = 194).

Als Hauptkarzinogene bei Kopf-Hals-Tumoren, die auch eine gegenseitige kokarzinogene Wirkung entfalten, gelten Rauchen zusammen mit übermäßigem Alkoholabusus. Das 2- und 5-JÜL bei Alkohol- und Nichtalkoholkonsumenten war jedoch annähernd gleich (55% und 16% vs. 58% und 16%, Log-Rang-Test  $p = 0,7$ ).

### 3.6.3 Überleben nach TNM-Kategorie

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren (5-JÜL) war tendenziell bei Patienten im T1- und T2-Stadium besser als bei Patienten mit Tumoren im T3- und T4- Stadium (64% und 54% vs. 35% und 13%; Log-Rang-Test  $p = 0,07$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in der **Abb. 15** dargestellt.



Personen im Risiko:

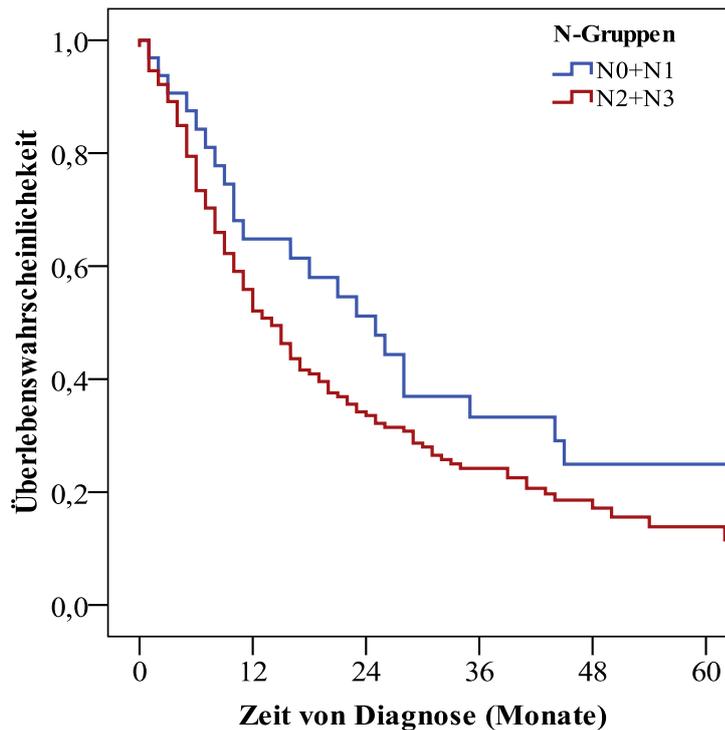
T1+T2	13	9	6	4	2	1
T3+T4	183	98	58	34	13	7

**Abb. 15:** Überlebenschance in Abhängigkeit von der T-Kategorie.

Das Überleben der N- Kategorie zeigt die **Tabelle 8** und die **Abb. 16**.

**Tabelle 8:** Das 2- und 5-JÜL in Abhängigkeit von der N-Kategorie.

c/pN-Stadium	2-JÜL (%)	5-JÜL (%)	Log-Rang-Test p-Wert
c/pN0	41	<0	0,09
c/pN1	62	39	
c/pN2			
c/pN2a	31	13	
c/pN2b	25	14	
c/pN2c	45	22	
c/pN3	41	<1	



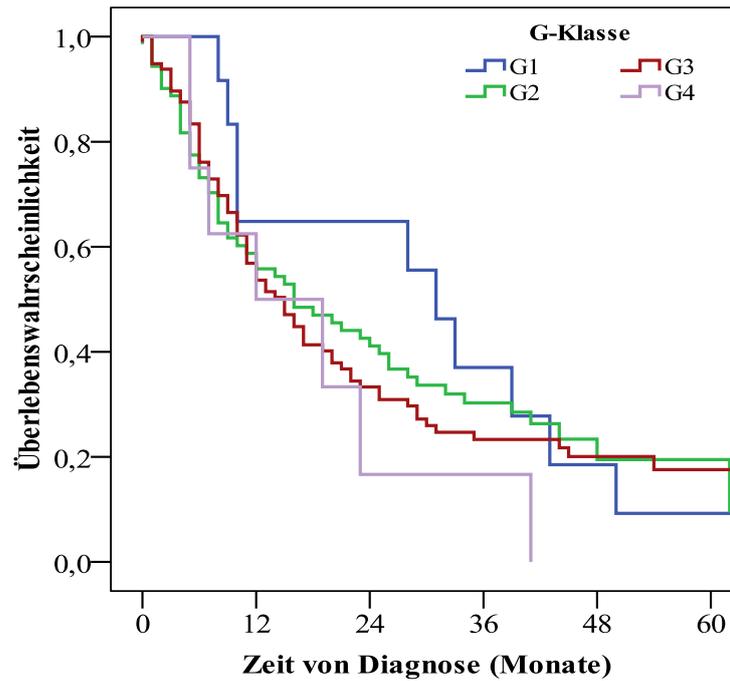
Personen im Risiko:						
N0+N1	33	20	15	8	3	2
N2+N3	167	88	50	24	12	6

**Abb. 16:** Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (n = 203).

Der Großteil der Patienten, der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung frei von Fernmetastasen war (n = 180), lebte länger als Patienten mit einem vermuteten, aber nicht gesicherten M1-Status (n = 10). Das 2- und 5 JÜL bei M0 betrug 60% und 17% vs. 50% und < 1% bei M1. Das Ergebnis war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.6.4 Überleben nach histopathologischem Differenzierungsgrad

Bei der Überlebensanalyse nach histopathologischem Grading zeigte sich zwar eine Tendenz, dass mit höherem Differenzierungsgrad sich die Überlebenswahrscheinlichkeit besserte, aber dies konnte nicht durch statistische Signifikanz bestätigt werden ( $p = 0,1$ ), siehe **Abb. 17**. Das 2- und 5-JÜL bei G1 war 64% und < 1%, bei G2 41% und 19%, bei G3 33% und 17% und bei G4 16% und 0%.



Personen im Risiko:

G1	11	7	6	4	1	0
G2	71	40	28	16	5	9
G3	97	53	28	17	8	5
G4	7	4	1	0	0	0

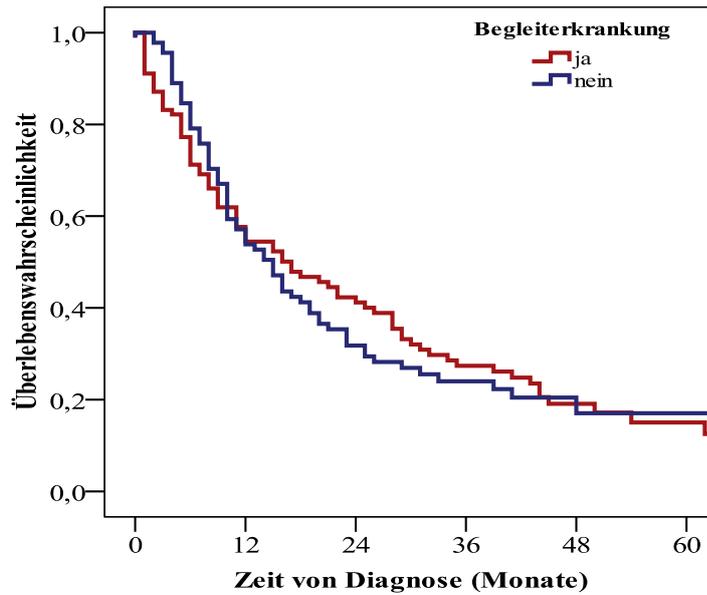
**Abb. 17:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n = 203).

### 3.7 Überleben in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen

Tendenziell zeigte sich in der Überlebensanalyse ein kleiner Überlebensvorteil für Patienten ohne Begleiterkrankungen. Das 2- und 5- JÜL betrug bei Patienten ohne Begleiterkrankungen 41% und 15% vs. 31% und 17% bei Patienten mit einer oder mehreren Begleiterkrankungen. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht belegt werden ( $p = 0,8$ ), siehe **Abb. 18**.

### 3.8 Überleben und Karnofsky Performance Status (KPS)

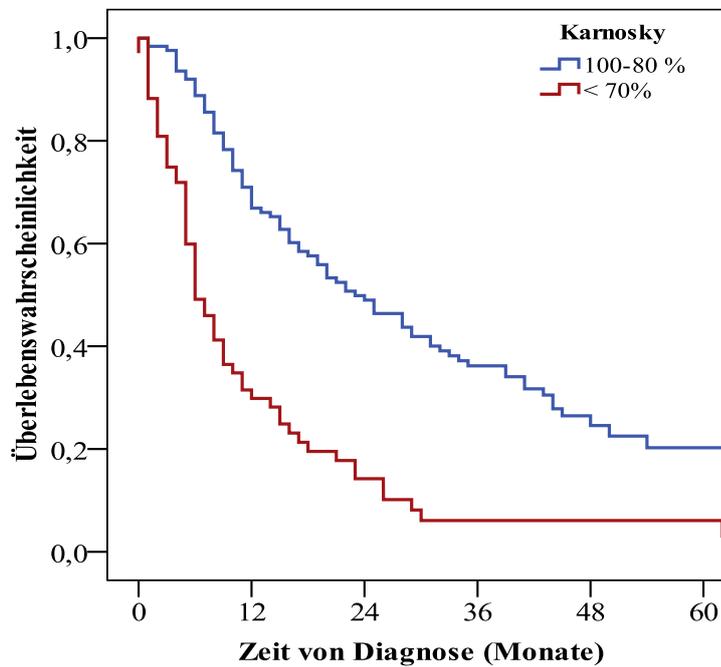
Das 2- und 5-JÜL in Abhängigkeit vom KPS war in der KPS-Gruppe 100%-80% signifikant besser als in der KPS-Gruppe  $\leq 70\%$  mit 49% und 20% vs. 14% und 3%; Log-Rang-Test  $p = 0,001$ . Die Überlebensanalyse in Bezug auf den KPS ist in der **Abb. 19** dargestellt.



Personen im Risiko:

ja	100	53	36	24	10	6
nein	90	51	27	15	5	2

**Abb. 18:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen (n = 203).



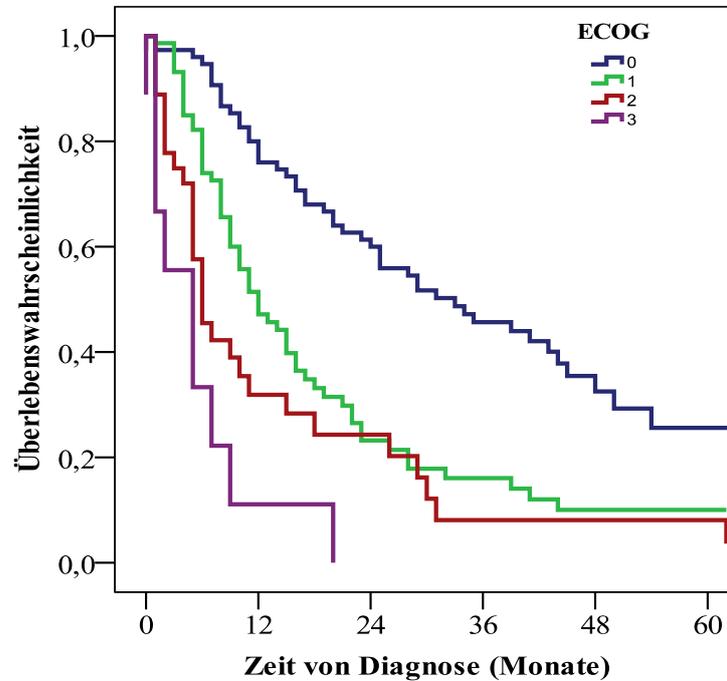
Personen im Risiko:

100-80%	124	81	57	36	12	6
≤70%	67	18	8	3	2	2

**Abb. 19:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom KPS (n = 196).

### 3.9 Überleben und Eastern Cooperative Oncology Group-Score

Alle Variablen, die in der univariaten Analyse eingesetzt wurden, wurden noch einmal in Abhängigkeit des ECOG-Scores betrachtet.



Personen im Risiko:

ECOG	0	12	24	36	48	60
0	74	59	45	29	11	5
1	72	36	14	8	2	1
2	35	9	6	2	2	1
3	8	1	0	0	0	0

**Abb. 20:** Überlebendwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom ECOG-Status (n = 196).

In der Subgruppe ECOG 0-1 zu ECOG 2-3 zeichnete sich ein signifikanter Überlebendsvorteil für Patienten im ECOG 0-1ab (Log-Rang-Test  $p < 0,001$ ), siehe **Abb. 20**, **Tabelle 9** und **10**.

**Tabelle 9:** Das 2- und 5-JÜL in Abhängigkeit vom ECOG-Status.

ECOG	2-JÜL (%)	5- JÜL (%)	Log-Rang-Test <i>p</i> -Wert
0	60	26	0,001
1	23	10	
2	24	8	
3	0	0	

**Tabelle 10:** Univariate Analyse, 3- und 5-JÜL (%) in Abhängigkeit vom ECOG.

Variable	ECOG-Score	3-JÜL (%)	5-JÜL (%)	Log-Rang-Test (p)
<b>Alter</b>				
≥ 40-69	0-1	34	20	0,001
	≥2	0	0	
≥70	0-1	16	0	
	≥2	22	11	
<b>T-Stadium</b>				
T1+T2	0-1	64	64	0,001
	≥2	25	25	
T3+T4	0-1	30	16	
	≥2	3	3	
<b>N-Stadium</b>				
N0+N1	0-1	45	34	0,001
	≥2	0	0	
N2+N3	0-1	29	15	
	≥2	7	3	
<b>Fraktionierung</b>				
Hyperfraktioniert-akzeleriert (HART)	0-1	34	21	0,001
	≥2	0	0	
Normfraktionierung	0-1	31	15	
	≥2	6	0	
Hypofraktionierung	0-1	20	0	
	≥2	6	6	
<b>Chemotherapie</b>				
Ja	0-1	39	24	0,001
	≥2	0	0	
Nein	0-1	19	9	
	≥2	8	4	

### 3.10 Überleben in Abhängigkeit vom Therapiekonzept

#### 3.10.1 Operation und adjuvante Radio-/Radiochemotherapie

Nur ein kleiner Anteil im ausgewerteten Patientenkollektiv, 28/203 (14%) Patienten, wurde primär operiert. Anhand der Risikogruppen wurde bei hohem und sehr hohem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv eine postoperative normfraktionierte Radiotherapie durchgeführt. Dies betraf 20/28 (72%) Patienten. Bei 8/28 (28%) wurde bereits in den ersten Tagen der Nachbehandlung der Verdacht auf eine Erkrankungspersistenz (zumeist klinisch im Bereich von Halslymphknoten) vermutet und diese wurden dann mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie weiter behandelt. 11/28 (40%) Patienten bekamen zusätzlich eine simultane Chemotherapie. In der 5-Jahres-Überlebensanalyse zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil bei operierten Patienten mit Nachbestrahlung im Vergleich zur nichtoperierten Patientengruppe (OP+ RT/RChT vs. RChT: 14% vs. 25%, Log-Rang-Test  $p = 0,21$ ). **Tabelle 11** gibt einen Überblick über das 2- und 5-JÜL in den 3 Therapiegruppen. Das

## Ergebnisse

---

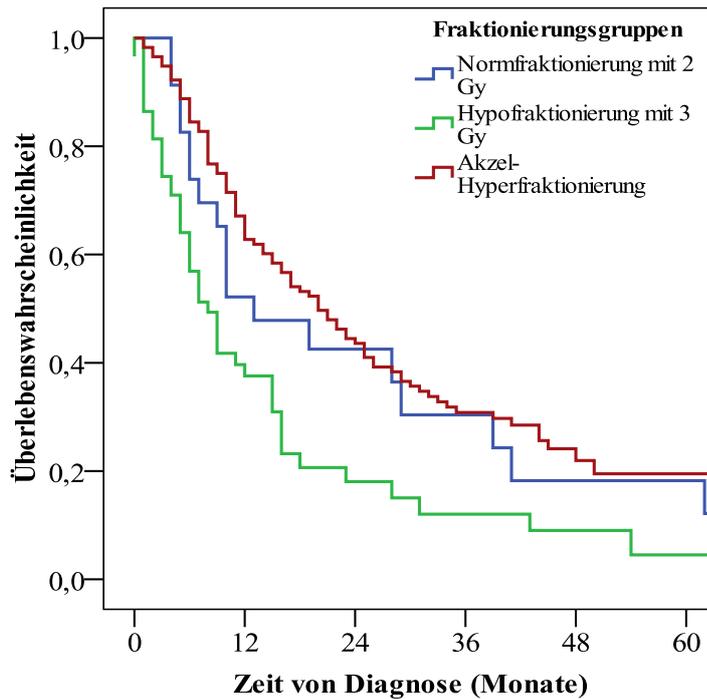
signifikant schlechteste Überleben im Vergleich zur Gruppe OP+ RT/RChT und def. HART+ChT hatten die Patienten mit der HypoRT.

**Tabelle 11:** Einfluss der Primärtherapie auf das Überleben (n = 203).

<b>Primärtherapie</b>	<b>2-JÜL(%)</b>	<b>5-JÜL(%)</b>	<b>Log-Rang-Test p-Wert</b>
OP+RT/RChT	41	14	0,001
HypoRT	20	5	
HART+ChT	50	25	

### 3.10.2 Überleben in Abhängigkeit zur Fraktionierung

Die durchschnittliche Bestrahlungsgesamtdosis betrug 60 Gy (Spanne 9 - 77Gy, Mittelwert 69 Gy). Die Gesamtradiotherapiezeit lag im Durchschnitt bei 35 Tagen (Spanne 2 - 65 Tage, Mittelwert 39 Tage). Im Vergleich der unterschiedlichen Fraktionierungsschemata profitierten Patienten von einer hyperfraktioniert- akzelerierten Radiotherapie (HART) am meisten, die bei den fortgeschrittenen, nicht resektablen Tumoren die Standardtherapie darstellte, siehe **Abb. 21**. Bei dieser Gruppe wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen OP+ RT/RChT und HypoRT festgestellt, siehe **Tabelle 12**.



Personen unter Risiko:

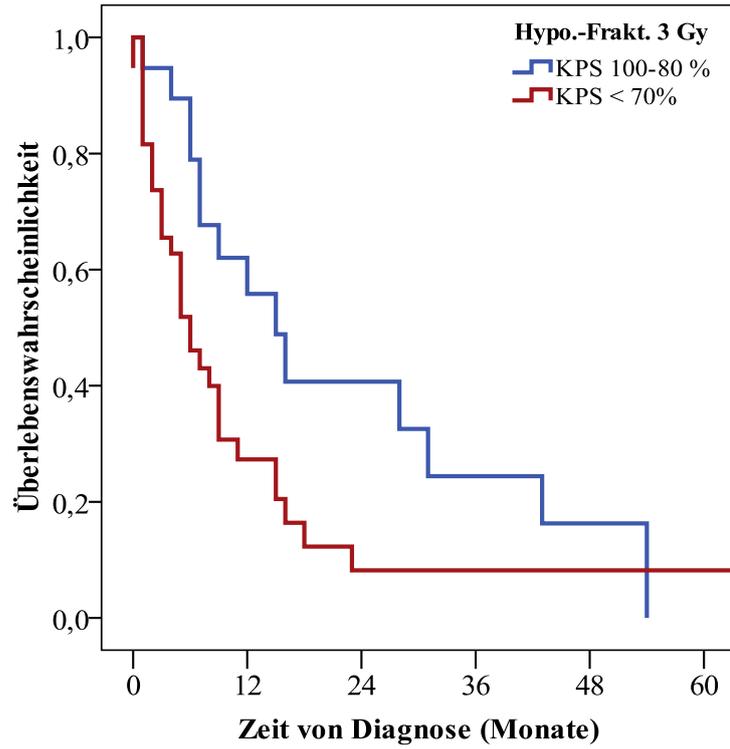
Normfrakt.2 Gy	22	12	7	5	3	3
Hypofrakt.3 Gy	58	18	7	4	2	1
Hyperfr.-akzel.	115	76	50	30	12	5

**Abb. 21:** Überlebenswahrscheinlichkeit für verschiedene Radiotherapiefraktionierungsgruppen (n = 203).

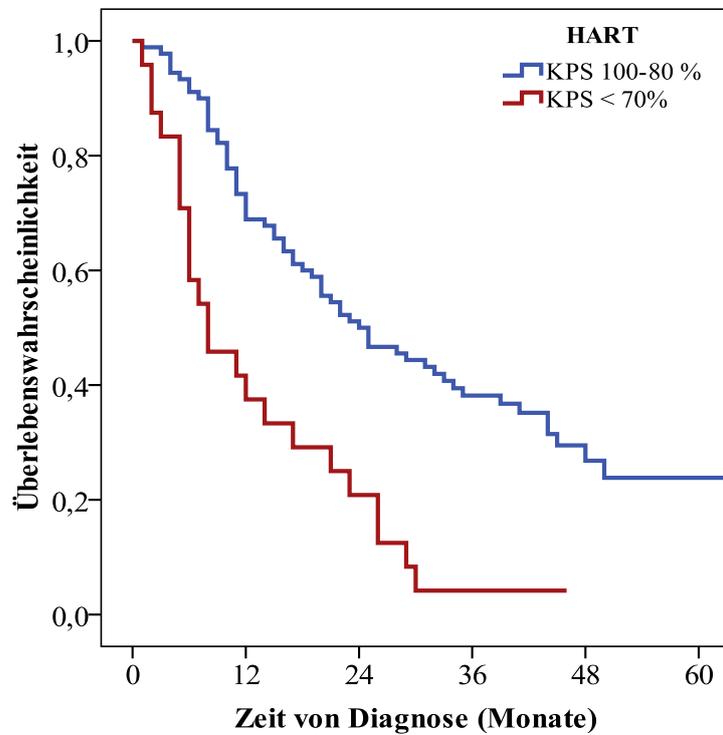
**Tabelle 12:** Das 2- und 5-JÜL in Abhängigkeit vom Fraktionierungsschema, Patienten nur mit alleiniger Radiotherapie.

Fraktionierung	2-JÜL (%)	5- JÜL (%)	Log-Rang-Test p-Wert
Normfraktionierung 2 Gy	42	18	0,001
Hypofraktionierung 3 Gy	18	5	
Hyperfr.-akzel. RT	44	20	

Das Überleben in den Fraktionierungsgruppen HART und HypoRT wurde in Abhängigkeit von KPS ausgewertet. Bei KPS 100% - 80% war in beiden Fraktionierungsgruppen das Überleben signifikant besser ( $p < 0,001$ ), siehe **Abb. 22** und **Abb. 23**.



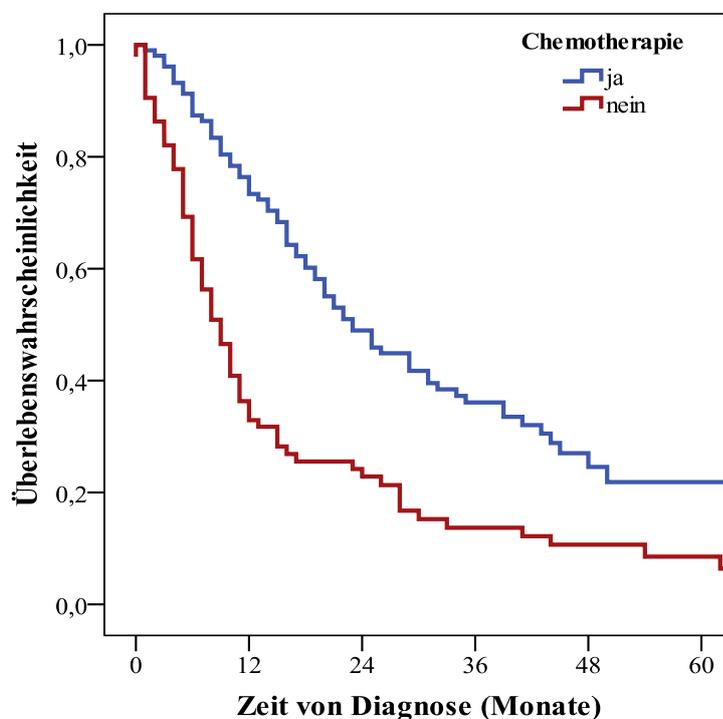
**Abb. 22:** Überlebenswahrscheinlichkeit der Hypofraktionierungsgruppe in Abhängigkeit vom KPS (n = 64).



**Abb. 23:** Überlebenswahrscheinlichkeit der HART-Gruppe in Abhängigkeit vom KPS (n = 116).

### 3.10.3 Überleben in Abhängigkeit zur simultanen Chemotherapie

Die Datenanalyse in Bezug auf eine simultane Radiochemotherapie gegen alleinige Radiotherapie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die zusätzlich einer Chemotherapie unterzogen wurden ( $p = 0,001$ ), siehe **Abb.24**.



Personen im Risiko:

Ja	102	75	48	30	10	5
Nein	94	31	16	9	5	4

**Abb. 24:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit zu einer simultanen Chemotherapie (n = 203).

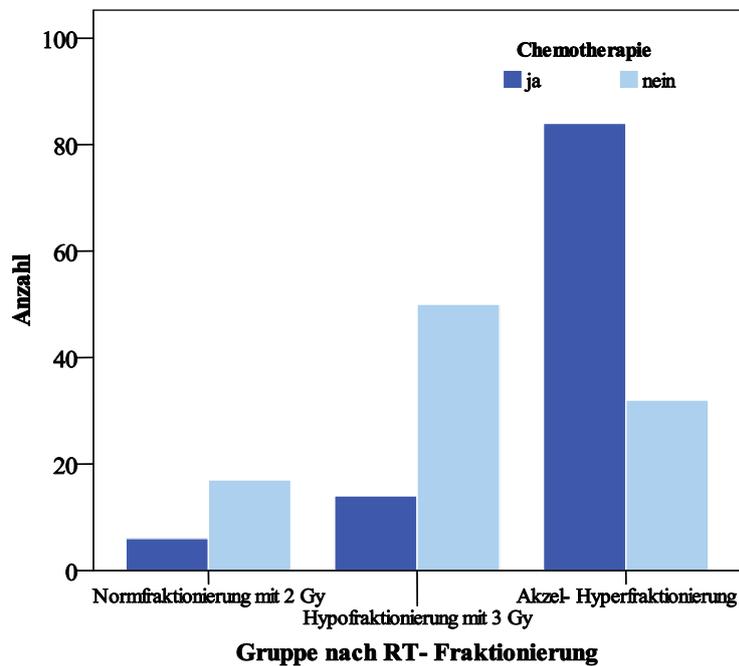
Bis auf die Empfehlung einer Gabe von Cisplatin ist bisher keine Standardtherapiechemotherapie für Kopf-Hals-Malignome definiert worden. Die beim Auswertekollektiv angewandten Präparate sowie deren Kombination mit Angabe zum Überleben sind in der **Tabelle 13** dargestellt.

**Tabelle 13:** Das 2- und 5-JÜL in Bezug auf Kombinationen vom angewandten Chemotherapeutikum (n = 87)

Chemotherapeutika	Anzahl (n)	2- JÜL (%)	5- JÜL (%)	Log Rang Test p-Wert
Cisplatin mono	15	53	<1	0,001
Cisplatin+Taxol	28	60	43	
Cisplatin+5-FU	14	32	12	
Cisplatin+Mitomycin	7	42	<1	
5-FU+ Mitomycin	9	22	<1	
5-FU mono	1	<1	<1	
Mitomycin	13	41	<1	

Im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika zeigten die Kombinationen Cisplatin mit Taxol oder Cisplatin mit 5-FU einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ).

Die **Abb. 25** zeigt den Anteil der Patienten in den verschiedenen Fraktionierungsgruppen, die simultan auch eine Chemotherapie erhalten haben. Eine simultane Chemotherapie wurde meist mit hyperfraktioniert- akzelerierter Radiotherapie kombiniert. In der Hypofraktionierungs- und Normfraktionierungsgruppe war der Anteil der Patienten mit Chemotherapie relativ gering.



**Abb. 25:** Darstellung Häufigkeiten einer Chemotherapiegabe in den Radiotherapiefractionierungsgruppen (n = 203).

Die **Tabelle 14** zeigt zunächst die Übersicht über die Chemotherapeutika, die in den verschiedenen Radiotherapiefractionierungsgruppen eingesetzt wurden.

**Tabelle 14:** Chemotherapeutika in den Radiotherapiegruppen.

<b>Chemotherapie</b>	<b>OP + RChT n = 28 (%)</b>	<b>HART + ChT n = 84 (%)</b>	<b>HypoRT + ChT n = 64 (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Cisplatin/Paclitaxel	1 (4)	26 (23)	1 (2)	0,001
Cisplatin mono	0	11 (9)	4 (6)	
Cisplatin/Mitomycin	1 (4)	14 (12)	3 (5)	
Cisplatin/5-FU	4 (14)	25 (21)	2 (3)	

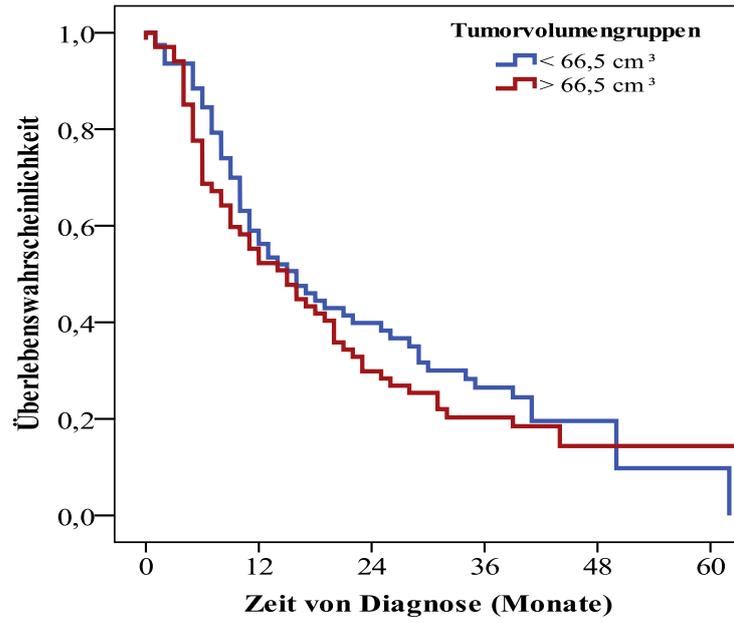
Die Lebensdaueranalyse erbrachte eine signifikante Überlegenheit der simultanen HART+ChT gegenüber einer HypoRT+ChT oder OP + RChT, Log-Rang-Test  $p = 0,04$ , siehe **Tabelle 15**.

**Tabelle 15:** Das 2- und 5-JÜL der Fraktionierungsgruppen in Kombination mit Chemotherapie.

<b>Fraktionierung</b>	<b>2-JÜL (%)</b>	<b>5- JÜL (%)</b>	<b>Log-Rang-Test p-Wert</b>
Normfraktionierung 2 Gy + Chemotherapie	33	0	0,04
HypoRT 3 Gy + Chemotherapie	23	0	
HART + Chemotherapie	53	26	

### 3.10.4 Überleben in Abhängigkeit vom Tumor- und Nekrosevolumen

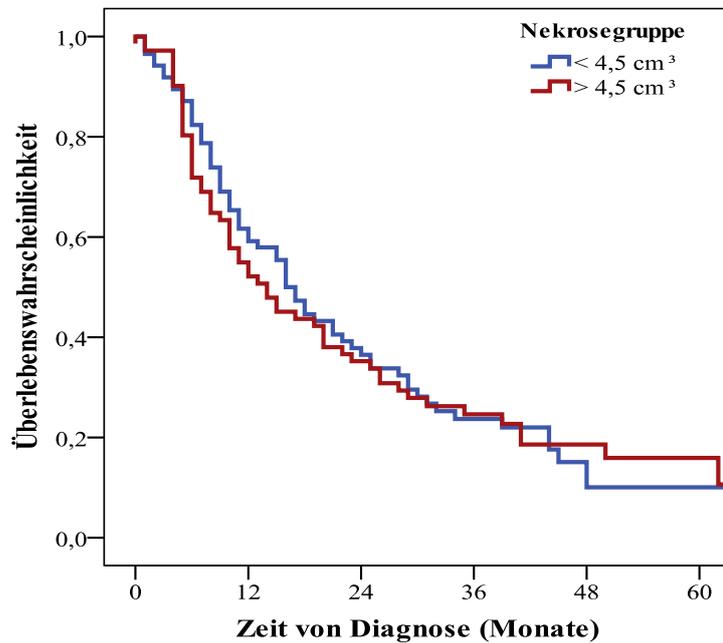
Tumolvolumen und Hypoxie sind etablierte prognostische Faktoren bei Kopf-Hals-Tumoren. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde der Einfluss des Tumor- und Nekrosevolumens auf das Gesamtüberleben überprüft. Das Gesamttumolvolumen (T+N) betrug im Mittelwert 98 cm<sup>3</sup> (Spanne 1,5 – 687 cm<sup>3</sup>) und das nekrotische Volumen im Mittelwert 23,9 cm<sup>3</sup> (0-337 cm<sup>3</sup>). Das 2-JÜL bei Patienten mit Tumoren kleiner als der Median von 66,5 cm<sup>3</sup> war tendenziell besser, jedoch nicht signifikant besser als bei Patienten mit größeren Tumoren (40% vs. 30%;  $p = 0,4$ ). Das 5-JÜL bei Patienten mit Tumoren größer dem Median von 66,5 cm<sup>3</sup> war tendenziell sogar etwas besser als in der Gruppe mit Median < 66,6 cm<sup>3</sup> (10% vs. 15%,  $p = 0,4$ ). Ein negativer Einfluss des Nekrosevolumens auf das Gesamtüberleben wurde ebenfalls nicht nachgewiesen. Das 2- und 5-JÜL war in der Nekrosevolumengruppe < 4,5 cm<sup>3</sup> schlechter als in der Nekrosevolumengruppe > 4,5 cm<sup>3</sup> (36% und 23% vs. 55% und 24%;  $p = 0,8$ ), siehe **Abb. 26 und 27**.



Personen im Risiko:

< 66,5 cm <sup>3</sup>	77	42	25	14	2	1
> 66,5 cm <sup>3</sup>	67	36	20	12	5	2

**Abb. 26:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorvolumen (n = 149).



Personen im Risiko:

< 4,5 cm <sup>3</sup>	85	49	27	15	2	1
> 4,5 cm <sup>3</sup>	70	38	24	14	7	3

**Abb. 27:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Nekrosevolumen (n = 160).

### 3.11 Überleben in Abhängigkeit vom präther. Hämoglobinwert (Hb)

Der prätherapeutische Hb-Wert vor Strahlentherapie gilt als ein unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls der Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das Gesamtüberleben untersucht. Dazu wurde das Patientenkollektiv in 2 Hb-Gruppen unterteilt, siehe **Tabelle 16**.

**Tabelle 16:** Das 2- und 5-JÜL in Abhängigkeit vom prätherapeutischen Hämoglobinwert.

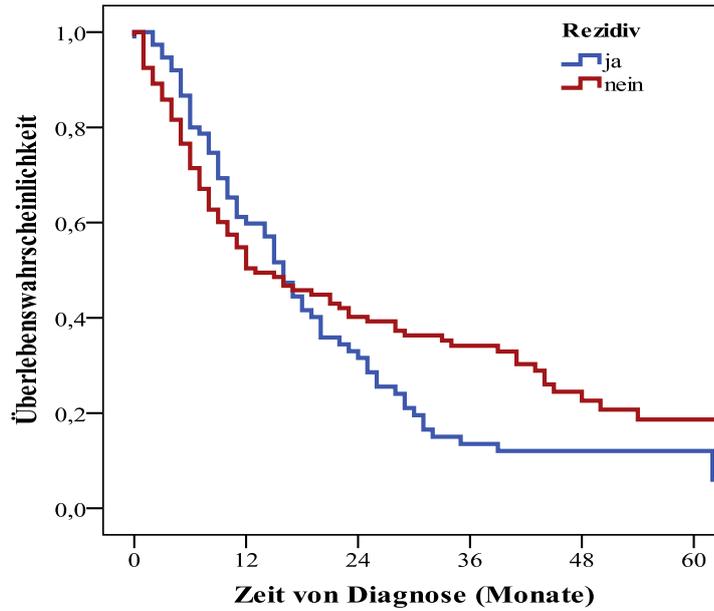
Hb-Wert	2-JÜL (%)	5- JÜL (%)	Log-Rang-Test p-Wert
> 6,8 mmol/l	40	16	0,8
< 6,8 mmol/l	17	13	

In der Überlebensanalyse des Untersuchungsgutes erwies sich jedoch der prätherapeutische Hb-Wert nicht als signifikanter prognostischer Parameter. Das 2- bzw. 5-JÜL in den beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied, siehe **Tabelle 16**.

### 3.12 Überleben in Abhängigkeit von Rezidiv und Fernmetastasierung

Das 2- und 5-JÜL betragen bei nachgewiesenem lokoregionären Rezidiv 32% und 12% gegenüber der rezidivfreien Gruppe 40% und 18% ( $p = 0,2$ ), siehe **Abb. 28**. Was die Fernmetastasierung anbelangt, so waren im Patientenkollektiv nach 1 Jahr nach Diagnosestellung noch 74/203 (36%) der Patienten frei von Fernmetastasen, nach 2 Jahren 46/203 (23%) und nach 5 Jahren 7/203 (3%).

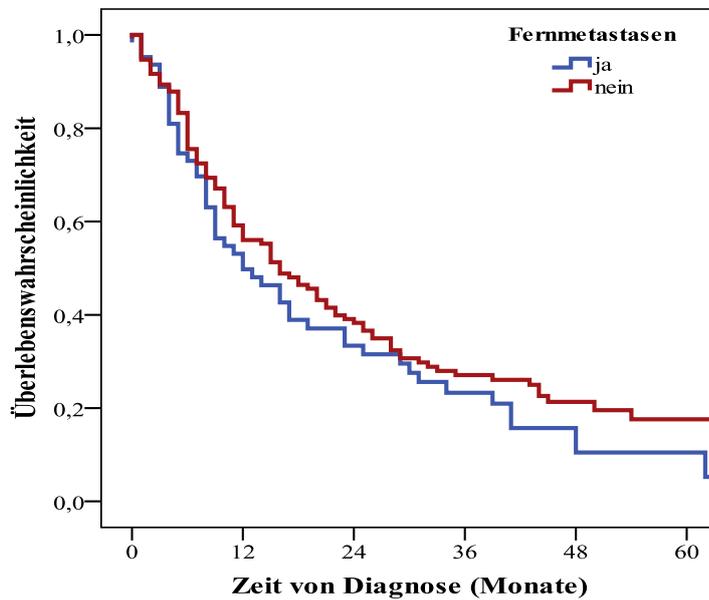
Das 2- und 5-JÜL bei Patienten mit Fernmetastasen betrug 38% bzw. 16%. Bei Patienten ohne Fernmetastasen betrug das 2- und 5-Jahresüberleben 38% und 17%. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,2$ ), siehe **Abb. 29**.



Personen im Risiko:

Ja	74	44	22	9	2	1
Nein	119	59	43	30	12	6

**Abb. 28:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Rezidiv (n = 203).



Personen im Risiko:

Ja	62	31	18	10	3	2
Nein	131	74	46	29	13	7

**Abb. 29:** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Fernmetastasen (n = 203).

### 3.13 Cox-Regressions-Analyse

Bei einer Cox- bzw. multivariaten Analyse werden die Variablen nicht einzeln, sondern dabei wird das Zusammenwirken vieler Variablen und deren Abhängigkeit ermittelt. Die Variablen, die bei der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten, wurden zur multivariaten Analyse herangezogen. Dabei zeigten sich die N-Kategorie, der KPS/ECOG, die Gesamtdosis und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten als unabhängige Variable für das Gesamtüberleben. Dabei war das Risiko zu versterben in der Gruppe N2+N3 im Vergleich zur N0 + N1-Gruppe um das 8,7-fache erhöht. Keinen prognostischen Wert hingegen besaßen die T- Kategorie, das Tumor- und Nekrosevolumen, der prätherapeutische Hb-Wert und der Rauchstatus.

**Tabelle 17:** Variablen im Cox-Regressionsmodell für das Patientenkollektiv mit Abhängigkeit zum Gesamtüberleben (n = 203).

Variablen in der Gleichung	Exp(B)	95%KI	Cox-Regression p-Wert
T3 - T4 vs. T1-T2	1,3	0,1-9,5	0,1
N0-1 vs. N2-3	0,1	0,01-0,85	0,01
M0 vs. M1	0,03	0,0-0,2	0,002
KPS 100 – 80% vs. KPS ≤ 70 ECOG 0-1 vs. 3-4	0,6	0,2-0,5	0,001
Rauchen: ja vs. nein	1,1		0,9
Gesamtdosis: 36/54 Gy vs. ≥66 Gy	3,7	2,1-6,7	0,001
HypoRT. vs. HART	0,7	0,2-2,3	0,01
Chemotherapie: ja vs. nein	0,5	0,3-0,7	0,002
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: ja vs. nein	0,5		0,06

### 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, möglichst viele der vorbekannten prognostischen Faktoren für das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich im eigenen Patientengut zu untersuchen. Neben der Beurteilung des Therapieerfolges anhand der Ermittlung von Daten zum Überleben, der Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate setzte sich die Arbeit ein weiteres Ziel zu prüfen, inwiefern die Begleiterkrankungen und die körperliche Konstitution des Patienten, eingeschätzt anhand der beiden etablierten Score-Systeme dem KPS und dem ECOG, als Prognosefaktor ebenfalls von prognostischem Wert waren.

In die Erhebung wurden 203 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, die im Zeitraum von 09/1998 bis 09/2005 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle-Wittenberg behandelt wurden, eingeschlossen. Um ein weitgehend homogenes Patientenkollektiv zur Datenauswertung zu erhalten, wurde das Patientengut auf Patienten mit Primärtumor in der Mundhöhle, des Oro-, Hypopharynx und Larynx beschränkt. Die Daten zur Nachsorge wurden den Patientenakten entnommen.

#### 4.1 Patientengut und Risikofaktoren

Die Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen ist ein multifaktorielles Geschehen. Zahlreiche Studien untersuchten und bestätigten den Einfluss patientenbezogener Faktoren, wie Geschlecht, Alter und Lebensgewohnheiten inklusive eines Nikotin- und Alkoholabusus auf die Tumorentstehung.

##### 4.1.1 Geschlechterverteilung

In der Literatur wird ein häufigerer Befall des männlichen Geschlechtes mit Tumoren im Kopf-Halsbereich beschrieben (Berghaus et al., 1996). In einer Reihe von Studien aus den 1980er Jahren in Westdeutschland wurde bereits das männliche Geschlecht als Risikofaktor für Kopf-Hals-Malignome definiert (Platz et al., 1985). Das Erkrankungsverhältnis in den 80er Jahren betrug ca. 3 - 4:1 von Männern zu Frauen, wie auch in vielen anderen Industrienationen zur damaligen Zeit. Das liegt aller Wahrscheinlichkeit nach am unterschiedlichen Konsumverhalten der Geschlechter in Bezug auf Nikotin- und Alkohol.

In den letzten Jahrzehnten hat der Nikotin- und Alkoholkonsum in den Industrienationen im Allgemeinen weiter stark zugenommen. In einigen Publikationen, u. a. von El-Husseiny et al. (El-Husseiny et al., 2000), wurde diese Entwicklung auch bei Frauen mit der Konsequenz eines starken Anstiegs der Inzidenzrate dieser Tumoren beobachtet und beschrieben.

Im Gemeinsamen Jahresbericht 1/2009 der Klinischen Krebsregister der Neuen Länder werden Inzidenzrate für Oro- und Hypopharynx und Larynx in der Erfassungsregion südliches Sachsen-Anhalt/ Halle beim männlichen Geschlecht mit ca. 100 Neuerkrankungen/100000/Jahr angegeben. Frauen waren mit ca. 20 Neuerkrankungen/100000/Jahr weit weniger betroffen (Gemeinsames Krebsregister, 2009). Das Geschlechterverhältnis betrug im Mittel 5:1 zugunsten der Männer. Im vorliegenden Untersuchungsgut betrug das Erkrankungsverhältnis Männer:Frauen 8:1. Die Diskrepanz zu den offiziellen Statistiken liegt vermutlich darin begründet, dass Karzinome dieser Lokalisationen bei Frauen in früheren Stadien entdeckt werden und somit seltener einer Radiotherapie bedürfen. Zudem spielt möglicherweise die örtliche Besonderheit des industriellen Ballungsraumes der Region Halle- Merseburg während der DDR- Zeit eine Rolle. Durch die besondere Häufung von männlichen Industriearbeitern, die per se einen höheren Gebrauch von Alkohol und Nikotin pflegen, kommt möglicherweise noch zusätzlich ein Einfluss von Industrienoxen zum Tragen.

### 4.1.2 Altersverteilung

In vielen Studien, u a. in der Arbeit von Geinitz et al. (Geinitz et al., 1999) wurde ein fast exponentieller Anstieg von Inzidenz und Mortalität durch maligne Tumoren mit zunehmendem Alter beschrieben. Als „alte Patienten“ wurden Patienten jenseits des 60. Lebensjahr definiert.

Der Altersgipfel der Ersterkrankung des vorliegenden Patientenkollektivs lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit denen anderer Arbeitsgruppen (Di Martino et al., 2000; El-Husseiny et al., 2000; Schwager et al., 2000). In den letzten Jahren ist des Weiteren ein Anstieg der Inzidenzrate vor allem bei jüngeren Menschen festzustellen (Erisen et al., 1996; Mackenzie et al., 2000). In dem untersuchten Patientengut von Erisen et al. (Erisen et al., 1996) mit 320 Patienten lag die höchste Inzidenzrate in der Altersgruppe zwischen 41-60 Jahren. Mögliche Gründe sind der vermehrte Nikotin- und Alkoholkonsum bereits im Jugendalter.

Mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren offenbart sich in dieser Arbeit, dass Patienten im Alter von 50 - 70 Jahren für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich besonders gefährdet sind.

Betrachtet man die Altersverteilung ( $\geq 70$  Jahre vs.  $< 69$  Jahre) im 2- und 5-Jahresüberleben, so wird ersichtlich, dass das Überleben in beiden Altersgruppen gleich war.

In einigen Studien wurde die Relevanz des Alters bei der Therapieentscheidung untersucht. Wichtig in diesem Zusammenhang sind die Studien von Pignon et al. (Pignon et al., 1996; Jeremic und Milicic, 2009). Dabei wurden die Daten von 1.502 Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen der EORTC-Studien retrospektiv analysiert. Im Bezug auf das 5-JÜL und

Gesamtüberleben bei Patienten  $\geq 70$  und  $< 65$  Jahren zeigte sich ein gleiches Ergebnis. Pignon et al. (1996) folgerten daraus, dass das Alter allein die Therapieentscheidung nicht beeinflussen sollte.

Koch et al. (Koch et al., 1999) gingen einen Schritt weiter und zeigten in ihrer Arbeit, dass ältere Patienten ein besseres Überleben aufweisen als jüngere. Danach sei eine mögliche Erklärung des Phänomens die geringere Exposition von exogenen Noxen, wie Rauchen und exzessiver Alkoholgenuss bei älteren Menschen. Somit lässt sich in diesen Tumoren eine geringere Mutationsrate des TP53- Suppressorgenes erkennen.

### 4.1.3 Nikotin- und Alkoholabusus

Zu den Prognosefaktoren mit gesicherter Relevanz zählt u. a. der Nikotin- und Alkoholabusus. Laut Blot et al. (Blot et al., 1988) verursachen Tabak und Alkohol ca. 75% der oropharyngealen Karzinomen in den USA. In einer Analyse des International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) wurde anhand von 15 Fall-Kontroll-Studien die Relevanz von Tabak und Alkohol unabhängig voneinander untersucht. Hashibe et al. (Hashibe et al., 2007) beschreiben eine direkte Dosis-Wirkung-Beziehung für das Rauchen ohne Alkohol. Für die zunehmende Frequenz des Rauchens, gesamte Rauchdauer (Packungsjahre- pack years in Jahren) und Anzahl der gerauchten Zigaretten/ Tag stellten sie einen Anstieg des Risikos fest. Auch Alkohol alleine ohne Rauchen stellte ein erhöhtes Risiko für Kopf-Hals Tumoren dar. Zudem stellten Gandini et al. (Gandini et al., 2008) fest, dass ein Zusammenspiel beider Noxen führt zu Vervielfachung des Risikos führt.

Ein Großteil des untersuchten Patientenguts bestand aus Raucher und Alkoholkonsumenten. Das Verhältnis Rauchern zu Nichtrauchern betrug 5,8:1 und 1,6:1 bei Alkohol- zu Nichtalkoholkonsumenten. In der Überlebensanalyse zeigte sich ein kleiner Überlebensvorteil der Nichtraucher und Nichtalkoholkonsumenten, der jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,2$  bzw.  $0,7$ ). Das mag einerseits an der ungleichen Größe der Vergleichsgruppen liegen, andererseits an unwahrhaften Angaben der Patienten bei der Befragung durch den Arzt.

In der Literatur wird eine Senkung des absoluten Kopf-Hals-Tumorrisikos um 50% in 3 - 5 Jahren nach Karenz vom Tabak angegeben. Nach 10 - 20 Jahren entspricht das Risiko, einen Tumor zu entwickeln dem eines Nichtrauchers. In den von Marron et al. (Marron et al., 2010) veröffentlichten Ergebnissen einer multizentrischen Arbeit wurde eine Risikoreduktion nach Karenz dieser Risikofaktoren bereits nach 1 - 4 Jahren beschrieben (OR = 0,70). Zwanzig Jahre nach Einstellung des Nikotin- und Alkoholkonsums war das Risiko für die Probanden und für Personen, die niemals geraucht haben, annähernd gleich (OR = 0,23) Welche Gruppe wird hier mit welcher Gruppe durch diesen OR verglichen? Ein OR von 0,23 hat nichts mit gleichem

Risiko zu tun! Daher ist es ganz wichtig, dass die Patienten auch nach Diagnose und der Ersttherapie eines Kopf-Hals-Tumors es schaffen, mit dem Rauchen und Trinken von Alkohol dauerhaft aufzuhören. Allein damit könnten sie zu einer Verminderung von Zweitmalignomen beitragen.

### 4.2 Überleben bei Rezidivierung und Fernmetastasierung

Der Behandlungserfolg, dessen Beurteilung eines der Hauptziele der Arbeit war, wurde anhand von Gesamtüberleben, Rezidivierungs- und Fernmetastasierungsrate analysiert. Ein Großteil unserer Patienten ( $n = 153/203$ ; 75%) erlag im beobachteten Zeitraum seiner Tumorerkrankung. Nur 26/203 (13%) aller Patienten waren zum letzten Untersuchungszeitpunkt klinisch und radiologisch komplett tumorfrei und so möglicherweise als vom Tumor geheilt einzustufen.

Im Bezug auf Fernmetastasierung bei Kopf-Hals-Karzinomen und deren Einfluss auf die Überlebensrate ließen sich bei der Literaturrecherche nur wenige Publikationen finden. Denkbare Gründe sind zum einen, dass durch eine schlechte lokoregionäre Tumorkontrolle eine sehr kurze Gesamtüberlebenszeit besteht, dass später folgenden Fernmetastasen nicht mehr erlebt werden können oder zum anderen ein per se relativ seltene Vorkommen von Fernmetastasen bei dieser Gruppe von Karzinomen. Merino et al. (Merino et al., 1977) untersuchten retrospektive Daten von über 5.000 Patienten, die in der Zeit von 1943 – 1973 aufgrund von Karzinomen des oberen respirativen- und digestiven Traktes behandelt wurden. Fernmetastasen waren mit 10,9% im Vergleich zu anderen Karzinomerkrankungen, wie z.B. dem Lungenkarzinom relativ selten.

Einen Zusammenhang von Häufigkeit einer Fernmetastasierung und vorliegendem initialen N-Status, dass sich mit zunehmendem Lymphknotenbefall die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen signifikant erhöht, wurde von Merino et al. (Merino et al., 1977) als entscheidendes Kriterium beschrieben. Krstevska et al. (Krstevska et al., 2010) bestätigten ebenso einen vorliegenden nodalen Befall und das vermehrte Auftreten von lokoregionären Rezidiven sowie für die Entwicklung von Fernmetastasen als prognostisch ungünstig.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich eine positive Korrelation von Fernmetastasierung und nodalem Befall. Von den insgesamt 203 Patienten zeigten 67 (33%) eine Fernmetastasierung. Während in der N0/N1-Gruppe nur bei 6/34 (17%) Patienten eine Fernmetastasierung auftrat, war in der N2/N3-Gruppe 61/105 (58%) Patienten betroffen.

### 4.3 Chirurgische Therapie

Eine sichere Entfernung des Primärtumors ist häufig nur in den Anfangsstadien (T1-T2) operationstechnisch möglich und tumorbiologisch sinnvoll. Wenn die Möglichkeit einer Operation mit Organ-/Funktionserhalt gegeben ist, ist diese die Therapie der Wahl in diesen Stadien. In fortgeschrittenen Tumorstadien (T3-4) ist eine Resektion, wenn selbst operationstechnisch machbar, zumeist mit erheblichem Funktionsverlust, wie Störung des Sprechens, des Schluckens, einer verminderten Mundöffnung oder auch einer Aspiration verbunden. Hinzu kommen die zum Teil auch unvorteilhaften kosmetischen Folgen, die die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken können. Aus dem Grund werden primär multimodale Therapiekonzepte, die neben der zunächst immer kurativen Zielsetzung auch den Erhalt von Lebensqualität und die ästhetische Aspekte berücksichtigen, eingesetzt.

Ist aus tumorbiologischen und funktionellen Gründen die alleinige chirurgische Therapie nicht sinnvoll, kommen zusätzlich oder alternativ eine Radiotherapie ggf. kombiniert mit Chemotherapie oder zielgerichteten Substanzen in Frage. Bei lokal fortgeschrittenem T-Stadium ist nach erfolgter Resektion zur Senkung der Lokalrezidivrate eine adjuvante Radiotherapie indiziert. Den zusätzlichen Nutzen einer postoperativen simultanen Radiochemotherapie im Fall einer Hochrisikosituation für ein lokoregionäres Rezidiv wurde in einigen Studien belegt. Bernier et al. (Bernier et al., 2004) verglichen in einer randomisierten Studie mit insgesamt 334 Patienten eine alleinige adjuvante Radiotherapie mit einer adjuvanten Radiotherapie + Cisplatin bei Kopf- Hals Tumoren im Stadium III und IVA,B und konnten einen Überlebensvorteil von 13% für die simultanen Radiochemotherapie nachweisen. Auch Cooper et al. (Cooper et al., 2004) konnten einen Vorteil der postoperativen Radiochemotherapie bei der lokalen- und regionalen Tumorkontrolle und im krankheitsfreien Überleben belegen. Bei organerhaltener Therapie von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen in fortgeschrittenem Stadium ist die Induktionschemotherapie Gegenstand von Studien und lieferte bisher gute lokale Tumorkontrollraten sowie 1-JÜL von ca. 90%.

Da bei älteren onkologischen Patienten verhältnismäßig seltener eine chirurgische Resektion in Frage kommt wird, ist eine Radiochemotherapie eine gute Alternative für diese Patienten. Die Gründe, die für eine reine Radio oder Radiochemotherapie ohne OP sprechen, sind zum einen die zumeist verminderte Organreserve älterer Menschen, aber auch zusätzliche Begleiterkrankungen, die zu postoperativen Komplikationen oder erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führen können. Ältere Patienten lehnen ohnehin oftmals eine Operation aus verschiedensten Gründen ab.

## Diskussion

---

In der vorliegenden Untersuchung wurden auch operierte Patienten einbezogen, vorausgesetzt eine prätherapeutische CT/MRT-Volumetrie lag vor. Da die Anzahl dieser Patienten sehr klein war, ist ein Vergleich von operierten Patienten zu nicht-operierten Patienten nur bedingt zulässig. Die Indikation zu einer postoperativen simultanen Radiochemotherapie bestand dann, wenn eine R1-Situation, mehrere befallene Halslymphknoten (pN2b) oder extrakapsuläres/perinodales Wachstum vorlag.

Die ausgewerteten operierten Patienten zeigten eindeutig ein initial kleineres Tumolvolumen als Patienten, die eine definitive Radio- oder Radiochemotherapie erhielten. Im Hinblick auf das Nekrosevolumen zeigte sich jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen operierten- und nichtoperierten Patienten. Mehr als die Hälfte der nicht-operierten Patienten mit definitiver RT/RCT waren in der kleinen Nekrosevolumengruppe ( $n = 75$ ). Große Nekrosevolumina wurden bei 61 Patienten, die nicht operiert waren, festgestellt.

Neben einem kleinen Tumolvolumen war der Allgemeinzustand des Patienten für die Indikationsstellung einer Operation entscheidend. Ein Großteil der operierten Patienten zeigten einen guten KPS von 100 - 80% und demnach einen ECOG 0-1. Unter den Patienten mit definitiver RT/RCT wies dagegen eine große Anzahl einen KPS  $\leq 70\%$  ( $n = 62$ ) und ECOG 2-3 auf. Etwa die Hälfte der Patienten, sowohl in der operierten als auch in der nicht-operierten Gruppe, wiesen Begleiterkrankungen auf. Während die operierten Patienten überwiegend nur an 1-3 Begleiterkrankungen litten, zeigten sich in der nicht-operierten Gruppe zum Teil multimorbide Patienten mit mehr als 3 Begleiterkrankungen. Die Weichenstellung, ob OP oder keine, wurde von der Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen entscheidend beeinflusst. Damit hatte das bloße Vorliegen von Begleiterkrankungen einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Im Bezug auf das Alter konnte festgestellt werden, dass die operierten Patienten überwiegend der jüngeren Altersgruppe angehörten. Nur eine kleine Minderheit von 6 Patienten  $\geq 70$  Jahren unterzog sich einer primären Operation. Dagegen standen 36 Patienten im Alter  $\geq 70$  Jahre, die nicht operiert worden waren.

### 4.4 Radio-/Radiochemotherapie

Bei fortgeschrittenen Malignomen kann es sinnvoll sein, einer Strahlentherapie kombiniert mit einer Chemotherapie den Vorzug zu lassen. Dadurch kann zum Beispiel ein Organ-/Funktionsverlust, der mit Lebensqualitätseinbußen der Patienten einhergehen kann, verhindert werden. Verlust der Sprechfunktion nach einer Laryngektomie und Einschränkung der Schulterbeweglichkeit nach Neck dissektion sind Operationsrisiken, die die Lebensqualität

## Diskussion

---

erheblich beeinträchtigen können. Jedoch auch die Radiochemotherapie birgt Nebenwirkungen. Wenn die Patienten nach einer Operation sich einer zusätzlichen Radiochemotherapie unterziehen müssen, addieren sich die Toxizitäten von zwei radikalen Verfahren. In einer Untersuchung von LoTempio et al. (LoTempio et al., 2005) in der eine Radiochemotherapie mit einer Laryngektomie plus adjuvanter Radiotherapie verglichen wurde, litten Patienten mit Radiochemotherapie vermehrt an Schluckbeschwerden, Schmerzen und Schwellungen, während die operierten Patienten über Störung der Sprechfunktion und eingeschränkte Schulterbeweglichkeit klagten.

Eine Induktionschemotherapie zur Organerhaltung bei fortgeschrittenen primär inoperablen Larynx-, Hypopharyx- und Zungengrundkarzinomen ist Gegenstand von Studien. In einer Arbeit von Semrau et al. (Semrau et al., 2011) wurden Patienten mit den o. g. Tumorkalisationen mit einer Induktionschemotherapie bestehend aus Cisplatin/Carboplatin und Docetaxel gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie behandelt. Dabei konnte nach einem Jahr eine lokale Tumorkontrolle von  $84\% \pm 8\%$ , eine 1-JÜL von  $89,6\% \pm 7,2\%$  und eine Organerhaltung in 95% der Fälle erzielt werden. Es bleibt jedoch die langfristigen Ergebnisse dieser Studie abzuwarten.

Entgegen der Lehrmeinung konnte in einer neueren Match-pair-Analyse von Rades et al. (Rades et al., 2011) mit Balancierung der Patientengruppen anhand von patientenbezogenen und tumorspezifischen Eigenschaften belegt werden, dass das Überleben der Patienten mit einer alleinigen Radiochemotherapie vs. OP plus Radio-/Radiochemotherapie gleich sein kann. Dies erfordert zukünftig eine Aufklärung der Patienten vor Beginn einer primär operativen Therapie über alternative Therapien mit allen Risiken und Nebenwirkungen.

Bei Inoperabilität, reduziertem Allgemeinzustand oder gar Ablehnung operativer Therapieoptionen seitens des Patienten ist die alleinige Radiotherapie eine mögliche Alternative. Durch eine alleinige Radiotherapie kann auch ein gutes Ansprechen der Tumoren mit guter lokaler Kontrolle und immer noch akzeptablem Überleben der Patienten erzielt werden, wie u. a. auch Jaulerry et al. (Jaulerry et al., 1995) belegen konnten.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden Patienten zum Teil ebenfalls mit einer alleinigen hypofraktionierten Radiotherapie behandelt. Diese Gruppe zeigte ein deutlich schlechteres Überleben. Allerdings bestanden bei diesen Patienten entweder eine Kontraindikation für die Chemotherapie, multiple Teils schwere Begleiterkrankungen und meist ein schlechter Allgemeinzustand vor Beginn der Therapie.

Die Chemotherapie ist zwar eine etablierte Therapiemodalität, allerdings bei der Wahl der Chemotherapeutika existiert bisher kein Standard. Das Ziel einer Chemotherapie ist zum einen, eigenständig Tumorzellen zu vernichten und zum anderen besitzt sie auch eine

radiosensibilisierende Wirkung. Seit Jahrzehnten wird eine Kombination von Cisplatin  $\pm$ 5-FU  $\pm$ Paclitaxel bei Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt. Viele publizierte Studien weisen einen Überlebensvorteil durch den zusätzlichen Einsatz von Chemotherapeutika nach im Vergleich gegen eine alleinige Bestrahlung. In der vorliegenden Arbeit erwies sich eine kombinierte Radiochemotherapie bestehend aus einer Zweierkombination von Cisplatin + Paclitaxel als die wirksamste Therapie im Bezug auf das Gesamtüberleben.

### 4.5 Tumor- und patientenbezogene Prognosefaktoren

#### 4.5.1 Tumorlokalisation

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich weisen in Abhängigkeit von ihrem Ursprungsort individuelle Besonderheiten auf. In 90% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Andere Tumorarten, wie z. B. das von seromukösen Schleimhautdrüsen ausgehende Adenokarzinom, das adenoidzystische Karzinom, Melanome, Sarkome und maligne Lymphome sind dagegen selten. Die Definition welche Tumoren anatomisch zu Kopf-Hals-Tumoren zusammengefasst werden, ist nicht eindeutig. Diese Arbeit wurde im Wesentlichen auf die Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und Larynx beschränkt.

Mit 1.449 Sterbefällen im Jahr 2010 war laut Statistischem Bundesamt das vorliegen Larynxkarzinoms die häufigste Todesursache bei Kopf-Hals Malignomen, gefolgt von malignen Neubildungen des Oropharynx, des Hypopharynx und des Mundbodens (Statistisches Bundesamt, 2011).

Im untersuchten Patientenkollektiv mit insgesamt 203 Plattenepithelkarzinomen, war der Oropharynx (43%) die häufigste Tumorlokalisation, gefolgt von Larynx/Hypopharynx (32%) und Mundhöhle (23%).

#### 4.5.2 UICC-TNM-Klassifikation

Gemeinsame Tumorboards waren während des Auswertzeitraumes am Universitätsklinikum der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg noch nicht etabliert. Die Patienten wurden ausnahmslos zunächst in den operativ tätigen Kliniken vorgestellt und gestagt. Die Wahl eines Therapieverfahrens richtete sich im Wesentlichen nach der jeweiligen TNM-Kategorie und dem daraus folgenden UICC- Stadium. Die Stadieneinteilung erfolgte nach TNM-Klassifikation der UICC von 1997 (Auflage 4), die für jede Tumorlokalisation gesondert definiert ist, siehe Anhang (Wittekind und Wagner, 1998).

## Diskussion

---

Das T-Stadium wird in der TNM- Klassifikation je nach Tumorlokalisierung entweder rein nach Tumorgröße oder auch nach Tumorausdehnung/-infiltration klassifiziert und hat in jeder T-Kategorie prognostische Relevanz. Für Kopf-Hals-Tumoren gibt es eine Vielzahl Veröffentlichungen, die die prognostische Relevanz der T- Kategorie auf das Gesamtüberleben unterstreichen (Moore et al., 1986; Fietkau, 2000; Dunst et al., 2003; Gallo et al., 2003; Zhao et al., 2003; Jeremic und Milicic, 2009).

Die vorliegende Arbeit konnten nur im Trend eine Verbesserung des Überlebens von niedrigeren T1+2- Stadien gegen T3+4- Stadien belegen ( $p = 0,07$ ). In Anbetracht der Tatsache, dass ca. 91% aller Patienten im ausgewählten Untersuchungsgut sich im Stadium T3-T4 befand, ist dieses Ergebnis durch die Ungleichverteilung nicht zu bewerten. Dies belegt natürlich die Tatsache, dass vor allem Patienten im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium einer Strahlentherapie zugeführt werden.

Neben der T-Kategorie ist die N-Kategorie ebenfalls von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und das Überleben (Jeremic und Milicic, 2009). Bei Tumoren, die bereits Lymphknotenmetastasierung aufweisen, ist die ereignisfreie Zeit und die Gesamtüberlebensrate signifikant schlechter, stellten Maran et al. fest (Maran et al., 1993; Kowalski et al., 2000).

Prognostische Faktoren für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen sind außer der Tumorlokalisierung auch das Tumolvolumen sowie der histopathologische Differenzierungsgrad des Tumors. Die Wertigkeit vom histopathologischen Differenzierungsgrad wurde auch von Magnano et al. (Magnano et al., 1999) untersucht und bestätigt.

In einer Studie von Chijiwa et al. (Chijiwa et al., 2009) wurde bei glottischen Larynxkarzinomen der Einfluss der Tumorausbreitung auf das paraglottische Gewebe und das Übergreifen auf das Cricoidareal für die Entstehung von Lymphknotenmetastasen untersucht. Mit zunehmender Tumorausbreitung im Larynx auf die angrenzenden Schleimhäute setzten die Tumoren signifikant mehr Lymphknotenmetastasen.

Zudem konnte in mehreren Studien auch eine extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen in die Umgebung als prognostisch ungünstig belegt werden (Maran et al., 1993; Wenzel und Koch, 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden weitgehend Patienten eingeschlossen, die als inoperabel eingestuft wurden. Da nur wenige postoperative Patienten untersucht wurden, ist eine Aussage über den prognostischen Wert der perinodalen Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen nicht möglich. Bei genauerer Betrachtung des N-Status als Einflussgröße auf das Überleben zeichnete sich ein deutlich besseres Überleben bei Patienten mit N1-2 ab als bei N3-4. Das 5-JÜL betrug 25% vs. 0%, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

### 4.5.3 Histologie und Grading

Um eine Aussage bezüglich des Wachstums von Malignomen und deren Aggressivität zu treffen, wird bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- Hals- Bereich häufig das histopathologische Grading von Broder (Broder, 1920) verwendet. Grundlage der Einteilung ist der Grad der Keratinisation sowie die Übereinstimmung mit gesundem Plattenepithelgewebe (Broder, 1920). In der Literatur sind kontroverse Standpunkte hinsichtlich der Tumorhistologie und dem Differenzierungsgrad als prädiktiver Wert bei Karzinomen zu finden. Der histologische Differenzierungsgrad ist ein guter Prognosefaktor, um eine Aussage bezüglich des biologischen Verhaltens des Tumors zu treffen. Ein undifferenzierter histologischer Grad ist mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und aggressivem Wachstum verbunden.

Im vorliegenden Patientenkollektiv war ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und Lymphknotenmetastasierung festzustellen. Bei G1-2 waren 85% Patienten vom nodalen Befall betroffen ( $n = 73/85$ ) bei G3-4 waren sogar 97% ( $104/108$ ) mit Lymphknotenmetastasen. Es war zwar ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz zwischen G1/2- und G3/4- Tumoren bei der Überlebensanalyse ( $p = 0,1$ ) festzustellen.

Wie die vorliegende Arbeit so beschreiben auch andere Autoren den Differenzierungsgrad als wichtigen prognostischen Faktor bei der Setzung von Lymphknotenmetastasen (Roland et al., 1992; Woolgar und Scott, 1995; Gallo et al., 2003). Wieder andere Autoren darunter auch Schwenzer (Schwenzer, 2002) relativieren den Differenzierungsgrad als prognostischen Faktor bedingt durch die Tatsache, dass innerhalb eines Tumors durchaus unterschiedliche Wachstumsmuster und damit Differenzierungsgrade vorhanden sein können. Hinzu kommt das Fehlen von Definitionen objektiver Parameter eines Grading und somit bleibt eine gewisse Subjektivität in Beurteilung durch verschiedene Pathologen.

In einer retrospektiven Studie von Weijers et al. (Weijers et al., 2009) wurden das histologische Grading von Broder mit einer konventionellen histologischen Klassifikation an Mundhöhlenkarzinomen verglichen. Insgesamt wurden Histologien von 128 Patienten nach beiden Klassifikationen untersucht. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Klassifikationen bezüglich der 5-Jahresüberleben und des lokalen Rezidiv- sowie Metastasierungsrisikos festgestellt werden und somit keine Klassifikation einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich der Prognosevorhersage besitzt.

### 4.5.4 Tumor- und Nekrosevolumen

Um eine gezielte, nach dem jeweiligen Tumor ausgerichtete Therapie mit bestmöglichem Ergebnis auf das Gesamtüberleben zu ermöglichen, ist eine verlässliche prognostische Vorhersage für die einzelnen Tumoren unter Berücksichtigung deren Aggressivität und

## Diskussion

---

Wachstumsmuster unentbehrlich. Um das weiter zu verbessern, lagen in den vergangenen Jahren eine Reihe biologischer Faktoren, die als hoffnungsvolle Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen galten, im Fokus einer beträchtlichen Anzahl von retro- sowie prospektiven Studien. Insbesondere wurde die prognostische Relevanz vom prätherapeutischen Hb-Wert, das Tumor- und Nekrosevolumen sowie der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) im Tumor untersucht. Auch die Bedeutung biologischer und molekularer Marker, u. a. das Protein p53, war Gegenstand vieler Untersuchungen.

Die vorhandene Literatur zum Thema belegt eine hochsignifikante prognostische Relevanz von Tumorumfang und Tumoroxygenierung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. (Dubben et al., 1998; Bradley et al., 2002; Dunst et al., 2003; Schafer et al., 2003; Kuhnt et al., 2005).

Bradley et al. (Bradley et al., 2002) sowie Willner et al. (Willner et al., 2002) fanden heraus, dass das Tumorumfang ein zuverlässiger Vorhersagewert für die lokale Kontrolle bei Patienten mit Radiotherapie in kurativer Intention ist. Auch die Bedeutung des Tumorumfanges als unabhängiger prognostischer Faktor wurde bereits u. a. von Johnson et al. (Johnson et al., 1995) belegt. Neben dem Tumorumfang waren auch die hypoxischen/nekrotischen Areale innerhalb eines Tumors als Prognosefaktor von großem Interesse.

Unter anderem wurde in einer Metaanalyse von Nordmark et al. (Nordmark et al., 2005) die Wichtigkeit der Tumorphoxie als prognostischer Faktor bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bestätigt. Der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) wurde dabei polarographisch von verschiedenen Untersuchern an insgesamt 397 Tumoren bestimmt. Die gepoolten Daten der Metaanalyse zeigten einen signifikanten 5- Jahres-Überlebensvorteil von normoxischen Tumoren gegenüber stark hypoxischen Tumoren.

Gefolgert wurde, dass die sichtbare Tumornekrose in CT-Bildern direkt auch die Hypoxie eines Tumors anzeigt. In einer Publikation von Terris (Terris, 2000) wurde aufgrund der inhomogenen Verteilung von Sauerstoff innerhalb der Tumormasse und der Unabhängigkeit von Tumornekrose von dem Grad der Oxygenierung nicht als prognostischer Wert angesehen.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde für das Tumor- und Nekrosevolumen keine Signifikanz hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen. Allerdings zeigte sich eine positive Tendenz der Überlebenswahrscheinlichkeit bei kleineren Tumorumfängen. Möglicherweise war die Heterogenität des Patientenkollektivs im Hinblick auf diesen Faktoren zu groß. In einer Arbeit von Kuhnt et al. (Kuhnt et al., 2005) wurde die Wertigkeit von Nekrosevolumen als prädiktiver und prognostischer Faktor untersucht und bestätigt. Bei Patienten mit einem Nekrosevolumen  $< 4 \text{ cm}^3$  war die Prognose signifikant besser als bei größeren Nekrosevolumina unabhängig vom Therapieschema (RT oder RCT).

### 4.5.5 Prätherapeutischer Hämoglobinwert (Hb) als Prognosefaktor

Der Zusammenhang vom prätherapeutischen Hb-Wert und Radiosensibilität war ein wesentlicher Schwerpunkt vieler Forschungstätigkeiten in den vergangenen Jahren. Publierte Daten belegen eine verminderte Radiokurabilität bei anämischen Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Malignomen. Dubray et al. (Dubray et al., 1995) zeigten in einer prospektiven Studie mit 217 Patienten, die an Kopf-Hals Malignomen erkrankt waren, dass Anämie ein unabhängiger prognostischer Faktor für die lokoregionale Kontrolle war. In weiteren Studien von Fein et al. (Fein et al., 1995) oder auch in aktuellen Arbeiten wurde eine signifikante Verbesserung des Überlebens in Abhängigkeit von höheren Hämoglobinwerten vor Therapiebeginn nachgewiesen (Nordsmark et al., 2005; Fortin et al., 2008; Chen et al., 2009).

Nordsmark et al. (2005) zeigten in einer retrospektiven Analyse mit 397 Patienten, die aufgrund eines Kopf-Hals Tumors entweder mit einer alleinigen Radiotherapie oder mit einer postoperativen Radio(-chemo)therapie behandelt wurden, eine positive Relation zwischen prätherapeutisch hohem Hämoglobinspiegel und besserem Überleben.

In der Arbeitsgruppe von Vaupel et al. (Vaupel et al., 2006) wurde der Einfluss der Hämoglobinkonzentration im Blut auf den Tumorsauerstoffgehalt  $pO_2$  untersucht. Dabei wurde der prätherapeutische  $pO_2$ -Wert im Tumor sowie im gesunden Gewebe bei Mammakarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinomen sowohl bei anämischen als auch bei nicht anämischen Patienten erfasst und ausgewertet. Diese Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass die optimale Oxygenierung von Tumoren bei einem Serum-Hb-Wert von 12-14 g/dl bei Frauen und 13-15 g/dl bei Männern also im Normbereich liegt. Eine höhere prätherapeutische Hb-Konzentration im Blut geht nicht mit einer Abnahme der Hypoxie im Tumorgewebe einher und stellt somit auch keinen signifikanten prognostischen Parameter.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang von Hb-Konzentration und signifikanter Verbesserung des Überlebens festgestellt werden. Es war lediglich ein kleiner jedoch nicht signifikanter Vorteil für die Gruppe mit höherem Hb-Wert über dem Mittel ( $> 6,8$  mmol  $\approx 12$  g/dl) verglichen zu Patienten mit  $< 6,8$  mmol/l zu beobachten.

### 4.5.6 Körperliche Verfassung KPS und ECOG

Im Jahr 1949 wurde von Dr. David A. Karnofsky die nach ihm benannte Karnofsky Performance Status- Scale (KPS) entwickelt (Karnofsky DA, 1948; Zubrod, 1969). Der KPS gilt in Deutschland wohl heute als Goldstandard bei der Klassifikation des Allgemeinzustandes bei Tumorpatienten. Dabei wird eine symptombezogene Einschränkung der Aktivität im Alltag bewertet und in einer 100 Punkte Skala angegeben. 100 % bedeuten vollkommen gesund, 0% bedeutet Tod. Die Wertigkeit des KPS als prognostischer Faktor und als prädiktiver Wert ist

## Diskussion

---

Gegenstand der Forschung. Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ist ein weiteres, in den USA etabliertes Score-System (Zubrod, 1969). In der von Oken et al. (Oken et al., 1982) veröffentlichten Arbeit ist eine Einteilung in Grad 0 - 5 vorgesehen. Dieser ist jedoch etwas einfacher in der Anwendung als der KPS. Grad 0 heißt hier ein ausgezeichnete Gesundheitszustand und 5 bedeutet Tod.

Bei Kopf-Hals-Malignomen wurde die Bedeutung des KPS bereits in einigen Publikationen diskutiert (Dietl et al., 2007; Jeremic und Milicic, 2009). Dietl et al. (Dietl et al., 2007) untersuchte u. a. den Einfluss von KPS retrospektiv bei 114 Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Sie konnten beweisen, dass der KPS ein unabhängiger prognostischer Faktor sowohl für den gewählten primären Endpunkt das metastasenfreie Überleben als auch für den sekundären Endpunkt das Gesamtüberleben darstellte.

In der vorliegenden Arbeit wurden auch andere prognostische Faktoren, wie u. a. die Rezidiv- und Fernmetastasierung (ja/nein) oder das T-Stadium (T1-2 vs. T3-4) in jeweils zwei Gruppen in Abhängigkeit vom KPS/ECOG die mit der Kaplan-Meier- Methode in der Überlebensanalyse untersucht. In den Subgruppen konnte eine eindeutige Korrelation von verbesserten Überlebensraten von Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 - 1 bzw. KPS 100 - 80%) bei den genannten Variablen nachgewiesen werden.

Ältere Patienten werden weniger operiert und haben häufig von vorn herein Nebenerkrankungen, die eine intensive Therapie ausschließen. Diese Patienten wurden mit einer hypofraktionierten Radiotherapie (3Gy ED bis 36-54Gy) behandelt. Dieses Konzept verbindet eine etwas höhere biologische Wirksamkeit von höheren Einzeldosen im Vergleich zu einer Normfraktionierung (1,8 oder 2,0 Gy) mit einer deutlich verkürzten Behandlungszeit. Betrachtete man Patienten im Alter  $\geq 70$  Jahre unter Berücksichtigung des KPS/ECOG, so zeigte sich, dass in dieser Gruppe über die Hälfte zwar einen KPS  $\leq 70$  aufwiesen, jedoch hatten diese Patienten im Vergleich mit den jüngeren Patienten (40 Jahre) ein deutlich besseres Überleben (5-JÜL 11% vs. 0%). Dies könnte ein Beleg dafür sein, dass man insbesondere bei älteren Patienten eine alleinige Radiotherapie ohne Systemtherapie anwenden kann, ohne einen Überlebensverlust zu erleiden. Hier müssen sich zukünftig klinische Studien anschließen.

Jedoch konnte zum anderen die vorliegende Arbeit belegen, dass die ganz jungen Patienten ( $\leq 40$  Jahre) mit KPS  $\leq 70\%$  eine deutlich verkürzte Überlebenszeit aufwiesen und dies unabhängig von der gewählten Therapiemethode (intensive Radiochemotherapie oder Radiotherapie allein) war. Insbesondere eine Intensivierung der Therapie mit einer Radiochemotherapie führte zu keiner Überlebensverbesserung. Dies mag ein Beleg dafür sein, dass unabhängig davon ob man sich durch einen ausgedehnten Tumor oder durch multiple

schwere Begleiterkrankungen in einem reduzierten Allgemeinzustand befindet, die Prognose immer ungünstig ist.

Die vorliegende Arbeit zeigt zweifelsfrei, dass der Karnofsky Performance Status einen hohen Stellenwert als Prognosefaktor sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse hatte. Eine positive Korrelation zwischen guter körperlicher Konstitution (KPS 100 - 80%) des Patienten und einem besseren Gesamtüberleben wurde damit zweifelsfrei beobachtet.

### 4.5.7 Komorbiditäten

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag außerdem auf die Erfassung von Komorbiditäten der Patienten und deren Relevanz auf die Therapieentscheidung. In der Arbeit sollte die Häufigkeit und die eventuelle Schwere der Begleiterkrankungen aus der Krankenakte ermittelt werden. Begleiterkrankungen sind für die Therapieentscheidung von großem Interesse. Diese können ein entscheidender Grund gegen eine Operation oder auch gegen eine Radiochemotherapie sein, da diese beiden mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen können. Des Weiteren kann aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter laufender Therapie oftmals die Therapie nicht zeit- und dosisgerecht durchgeführt werden und führt neben der Verlängerung der Gesamttherapiezeit zur Verschlechterung des Therapieergebnisses. Kritisch muss festgestellt werden, dass in den Krankenunterlagen nur wenig über Begleiterkrankungen und insbesondere deren Schweregrade zu entnehmen war. Damit war keine tiefgreifende Analyse über den Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Prognose möglich. Zudem wurde auch kein in der Literatur beschriebenes Score-System zur Einschätzung von Komorbiditäten eingesetzt.

Allerdings ein einheitliches Score-System, das den Allgemeinzustand des Patienten und seine Begleiterkrankungen erfasst, wurde bisher für Kopf-Hals-Tumorpatienten nicht definiert. Zur Erfassung der Komorbidität kommt in den USA das Adult Comorbidity Evaluation-7 (ACE-27) zur Anwendung. Dabei werden Erkrankungen aller Organsysteme und auch deren Schweregrade erfasst und daraus ein Overall-Komorbiditäts-Score (Grad 1-3) definiert. Ein weiteres Score-System zur Erfassung der Komorbidität wäre der Charlson Index (CI) (Charlson et al., 1987). Er wurde 1987 anhand der 1-Jahres Mortalität von Patienten mit internistischen Erkrankungen entwickelt und an Patienten mit Mammakarzinom über die 10-Jahres Mortalität weiter untersucht. Dieser erfasst die Anzahl der Komorbiditäten von Patienten und dient zur Einschätzung des Risikos aufgrund der Komorbiditäten zu versterben. Jede Begleiterkrankung wird, je nach Risiko daran zu sterben, mit einer Punktzahl versehen. Die Summe der Punktzahlen beim Patienten ergibt den Gesamtscore, der die Sterblichkeit vorhersagt.

## Diskussion

---

Hall et al. (Hall et al., 2002) untersuchten 5 unterschiedliche Klassifikationssysteme für Patienten mit Kopf-Hals Tumoren. Die Cumulative Illness Rating Scale (Linn et al., 1968), den Kaplan Feinstein Index (Kaplan und Feinstein, 1974), den Charlson Index (Charlson et al., 1987), die Chronic Disease Self-Efficacy Scale und den Index of Coexistent Disease (Cleary et al., 1991; Von Korff et al., 1992). Hier eignete sich am besten der Kaplan Feinstein Index.

Bei den genannten Score-Systemen wird jedoch der Einfluss der körperlichen Verfassung bedingt durch die Tumorerkrankung, insbesondere die B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Anämie und Tumorkachexie, außer Acht gelassen. Da die Begleiterkrankungen durchaus einen hohen Risikofaktor für therapieassoziierte Komplikationen darstellen, sollten diese künftig auch bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Bei den untersuchten Patienten wurden insgesamt bei 53% Begleiterkrankungen festgestellt. In den beiden KPS-Gruppen (KPS 100-80% vs. KPS $\leq$ 70%) waren die Begleiterkrankungen in der KPS $<$ 70% etwas häufiger vertreten (46% vs. 67%). Allgemein waren unter den Patienten mit beschriebenen Komorbiditäten vermehrt Therapieabbrecher zu verzeichnen.

Es gibt nur wenige Analysen bezüglich der prognostischen Aussagekraft von Begleiterkrankungen und dem Patientenalter publiziert. Sanabria et al. (Sanabria et al., 2007) stellten bei Patienten  $>$  70 Jahren einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Begleiterkrankungen und einer schlechteren Prognose fest.

Junge Patienten ohne Begleiterkrankungen, die durch im Wesentlichen durch den Tumor bedingt mit einem KPS eingeschätzt wurden wiesen in dem vorliegenden Patientenkollektiv ein ebenso schlechtes Überleben, wie Patienten mit schlechtem  $\leq$  70% KPS und zusätzlichen Komorbiditäten auf. Dies lässt die Annahme zu, dass der KPS einen entscheidenden und wichtigen Faktor darstellt. Für die Komorbidität selbst wurde beim untersuchten Patientengut keine statistische Signifikanz zum Überleben ermittelt. Allerdings wurde in der Krankenakte auch kein Schweregrad der Komorbidität angegeben. So war es eine individuelle Entscheidung des therapierenden Arztes, welche Komorbidität einen Einfluss auf die Therapieentscheidung hatte oder nicht.

### 4.6 Therapiekonzepte und deren zukünftige Bedeutung

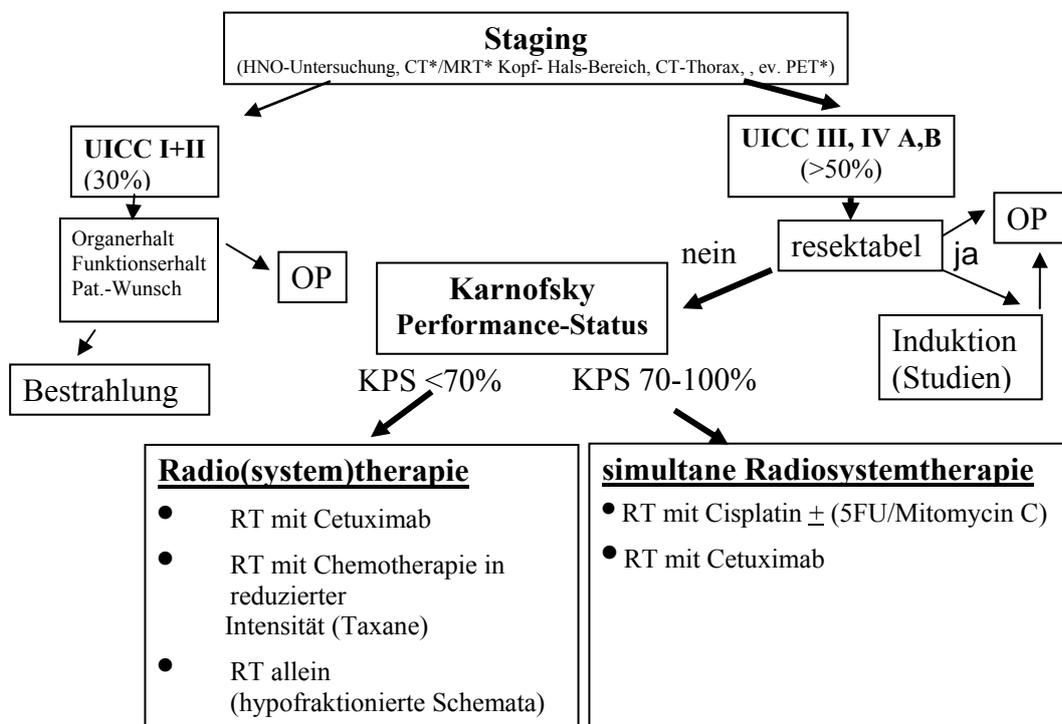
Die Therapiekonzepte werden unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorsituation gewählt. Da eine Radio(chemo)-therapie eine sehr belastende Behandlung ist und sich über mehrere Wochen erstreckt, erfolgte beim untersuchten Patientengut die Wahl des strahlentherapeutischen Konzeptes unter Berücksichtigung des Allgemeinbefindens des Patienten, möglicher Begleiterkrankungen, seinem Willen und seiner Kooperationsbereitschaft.

## Diskussion

Eine hyperfraktioniert- akzelerierte Radiotherapie wurde im Patientenkollektiv vorwiegend bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (KPS 100-80%) durchgeführt. Vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie war dies die beste Therapiemethode mit klarem Überlebensvorteil gegenüber anderen Fraktionierungsschemata. In der Arbeit von Budach et al. (Budach et al., 2005) wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil bei Patienten mit simultaner Chemotherapie kombiniert mit hyperfraktioniert- akzelerierten Radiotherapie gegenüber Patienten mit einer insgesamt 10% höher dosierten alleinigen hyperfraktioniert- akzelerierten Radiotherapie beschrieben.

Es gibt bisher keine Standardtherapie in Bezug auf Chemotherapie bei Kopf-Hals Malignomen. Die meisten Daten und besten Ergebnisse erreicht man mit einer platinbasierten (am besten Cisplatin) Chemotherapie mono oder in Kombination mit einer anderen Substanz (z. B. 5-FU, Paclitaxel). Der Vorteil von Chemotherapeutika als Monotherapie wurde in der Studie von Tribius et al. (Tribius et al., 2009) untersucht. Sie verwendeten Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup>/d) und lieferten den Beweis, dass eine Monotherapie im Gegensatz zu einer Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-FU ähnliche Ergebnisse erzielt, aber geringere akute Toxizitäten verursacht.

Die Therapie der Kopf- Hals- Tumoren richtet sich in Anlehnung nach den Empfehlungen der AWMF- S3- Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome, siehe **Abb. 30**.



**Abb. 30:** Evidence- basierter Behandlungsablauf von Kopf- Hals- Tumoren nach NCCN- Guideline.

### 4.7 Fehleranalyse

Eine wesentliche Schwäche dieser Arbeit ist, dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Dabei untersucht man von beobachteten Ergebnissen ausgehend die Einflussfaktoren. Die Analyse erlaubt zwar die Aufstellung von Hypothesen, liefert jedoch keine handfeste wissenschaftliche Beweise. Auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von retrospektiven Studien untereinander ist nur beschränkt möglich. Außerdem erfordern retrospektive Studien eine hohe Fallzahl, um verlässliche Aussagen treffen zu können.

Des Weiteren beinhalten retrospektive Analysen eine recht hohe Fehlerquote, da eine vollständige Datenerhebung zumeist nicht gelingt. Patientenakten sind oftmals nur unvollständig geführt. Häufig wurden relevante Parameter nicht erfasst. Zudem kann es bei der Anamneseerhebung von sensiblen Patientendaten, wie z.B. von Rauchen und Alkoholgenuss zu unwahrheitsgemäßen Angaben des Patienten kommen.

Die prätherapeutischen CT/ MRT- Bilder waren nicht von allen Patienten vorhanden. Die Einteilung der Patienten in den KPS-Gruppen und anschließend in den verschiedenen Therapiegruppen erfolgte durch den Arzt und war sicherlich zum Teil subjektiv geprägt. Auch die Anzahl der Patienten in den Gruppen (z. B. Männer:Frauen) variierte sehr stark und lässt damit keinen Schluss über geschlechtsspezifische Merkmale zu.

Ebenfalls nicht balanciert waren die Therapiegruppen. Da die Auswahl der Patienten anhand der primär vorliegenden Bildgebung erfolgte, war eine ausgeglichene Gruppenverteilung insbesondere in der Gruppe der primär operierten Patienten nicht herzustellen. Damit können aus der Arbeit keine vergleichenden Analysen und Schlussfolgerungen zwischen Patienten mit und ohne primärer Operation gezogen werden.

Als ein wichtiges Ziel dieser Arbeit sollte die Darstellung von Begleiterkrankungen und deren Einfluss auf die Prognose sein. Leider waren in den Krankenunterlagen nur wenig valide Daten zu diesen Erkrankungen und insbesondere wenig über deren Schweregrade erfasst worden. Hier müssen zukünftig in der AG Kopf- Hals- Tumoren der DKG eine Abstimmungen erfolgen, welches Score- System zur Erfassung von Begleiterkrankungen in Deutschland einheitlich gewählt werden soll.

### 5 Zusammenfassung

Das primäre Ziel jeder Tumorbehandlung besteht in der Heilung der Erkrankung. Hierzu stützt sich die Therapie auf die vier klassischen, auch kombiniert einsetzbaren Säulen, Operation, Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie, wobei für eine Therapieentscheidung die Lebensqualität, Allgemeinzustand des Patienten, mögliche Begleiterkrankungen sowie der Wille des Patienten von entscheidender Bedeutung sind.

In der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden im Zeitraum vom 1998 bis 2005 über 400 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Malignomen behandelt. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden bei insgesamt 203 ausgewählten Patienten die prognostische Relevanz verschiedener Parameter, wie Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Karnofsky Performance Status/ ECOG-Status, Komorbidität, verschiedene Therapiemethoden, prätherapeutischer Hämoglobinwert sowie Tumormerkmale für das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben untersucht. Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben und zur statistischen Analyse in einer Datenbank (SPSS 15.0) erfasst und ausgewertet.

Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts, wie in der Literatur häufig beschrieben wurde auch im vorliegenden Patientenkollektiv beobachtet. Der Altersgipfel lag zwischen dem 50.-60. Lebensjahr.

Die Hauptrisikofaktoren für die Erkrankung, wie regelmäßiger und langjähriger Nikotin- und Alkoholkonsum, konnten auch im vorliegenden Untersuchungsgut als die häufigsten eruiert werden. Bekannt ist, dass der übermäßige Alkoholenuss allein keinen relevanten negativen Einflussfaktor auf die Erkrankungshäufigkeit und das Überleben nach Tumorbehandlung darstellt. Dies konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Dagegen war das exzessive tägliche Rauchen (> 40 Zigaretten pro Tag) mit einem schlechteren 5-JÜL einhergegangen. Bei weniger Zigarettenkonsum pro Tag war der negative Einfluss auf das Überleben dann nicht mehr so zwingend darzustellen. Doch Angaben bezüglich des Tabak- und Alkoholkonsums sind anamnestisch schwer zu erheben und daher wenig verlässlich.

Bezüglich der Therapie fiel im untersuchten Patientenkollektiv bei der univariaten Analyse eine hohe und prognostisch signifikante Überlebenschance für Patienten auf, die mit einer intensiven Radiochemotherapie und hoher Gesamtdosis behandelt wurden. Patienten, die sich primär einer Operation unterzogen oder nur eine alleinige Radiotherapie erhielten, schnitten im Bezug auf das Gesamtüberleben deutlich schlechter ab, als Patienten mit einer simultanen Radiochemotherapie. Die Gruppe der primär operierten Patienten war im Vergleich zum Gesamtkollektiv jedoch sehr klein. Ausgewählt wurden nur Patienten, bei denen eine

## Zusammenfassung

---

prätherapeutische MRT oder CT- Bildgebung vorlag. Somit war diese Gruppe nicht repräsentativ für all die Patienten, die im o.g. Zeitraum in der Universitätsklinik für Strahlentherapie der MLU Halle- Wittenberg überhaupt behandelt wurden. Somit kann keine Aussage über die Über- oder Unterlegenheit der gewählten Therapie mit oder ohne primäre Operation aus den Daten abgeleitet werden. Das schlechte Abschneiden hinsichtlich das Überlebens der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie resultierte daraus, dass es sich häufig um Patienten im reduzierten Allgemeinzustand (KPS<70%) oder mit weit fortgeschrittenem Tumorstadium oder um Patienten mit Ablehnung der intensiveren Therapiemethoden handelte.

Im Gegensatz zu der in der Literatur immer wieder hervorgehobenen prognostischen Relevanz des prätherapeutischen Hämoglobinwertes oder des Tumor- und Nekrosevolumens für das Gesamtüberleben, ließ sich in dieser Arbeit nicht nachweisen. Möglicherweise war dafür das Kollektiv zu klein oder auch zu inhomogen. Um das Ansprechen und die Prognose der Kopf-Hals-Tumoren im Einzelfall prätherapeutisch noch besser beurteilen zu können und somit das individuell geeignete Therapiekonzept auswählen zu können, müssten weitere Parameter definiert werden.

Die Arbeit fokussierte im Besonderen auf den möglichen Einfluss von zusätzlichen Komorbiditäten auf die Wahl der Therapie und das Überleben. Die Begleiterkrankungen konnten nur in ihrer Häufigkeit, leider nicht ausreichend in ihrer Schwere aus den Krankenakten ermittelt werden. Nur aus der Anwesenheit von Begleiterkrankungen konnte kein Einfluss auf das Überleben festgestellt werden. Wesentlich aussagekräftiger waren der KPS und die Einteilung der Patienten anhand des ECOG- Status. Aus der Reihe der multivariat mit Einfluss auf das Überleben als auch auf die lokale- und systemische Kontrollrate (Fernmetastasierungs- und Rezidivrate) untersuchten Prognosefaktoren ließ sich für den KPS/ECOG und N-Status die größte Bedeutung nachweisen. Ein allgemein reduzierter Allgemeinzustand des Patienten war für das Gesamtüberleben von entscheidender Bedeutung. Ob der reduzierte Zustand durch den Tumor oder die Begleiterkrankungen bedingt war, spielte dabei keine Rolle. Daraus muss gefolgert werden, dass die genaue Kenntnis über das Allgemeinbefinden künftig in den Tumorboards vor der definitiven Therapieentscheidung unbedingt herangezogen werden muss.

Ein valides Score-System, das den Allgemeinzustand des Patienten und seine Begleiterkrankungen erfasst, wurde bisher für Kopf-Hals-Tumorpatienten nicht definiert. Zur Erfassung der Komorbidität kommen in den USA das Adult Comorbidity Evaluation-7 (ACE-27) oder der Charlson Index (CI) zur Anwendung. Dabei werden die Begleiterkrankungen aller Organsysteme und deren Schweregrade erfasst und ein Overall-Komorbiditäts-Score (Grad 1-3) zum Beispiel definiert. Diese Instrumente sind zwar als valide getestet worden, aber sie sind jedoch aus Sicht der klinischen Praxis in ihrer Struktur zu aufwändig zu erfassen. Somit bleibt

## **Zusammenfassung**

---

die Definition eines einfachen und vor allem einheitlichen Score-Systems für Begleiterkrankungen in Deutschland Ziel der weiteren Forschungstätigkeit.

Als wesentliches Ergebnis der Arbeit war der Beleg, dass ältere Patienten durchaus von einer alleinigen, hypofraktionierten Bestrahlung profitieren können. Sie müssen also nicht zwingend mit einer potentiell sehr toxischen Radiochemotherapie behandelt werden. Bei zu erwartend weiter steigender Lebenserwartung wird der Anteil von älteren onkologischen Patienten in der Zukunft zunehmen. Aus dem Grund kommt Studien, die zum besseren Management von Tumorerkrankungen im Alter beitragen, eine große Bedeutung zu.

### 6 Literaturverzeichnis

- Berghaus A, Rettinger B, Böhme G: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hippokrates, Stuttgart, 1996, S. 551
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J L, Greiner R H, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (2004) 1945-1952
- Blot W J, McLaughlin J K, Winn D M, Austin D F, Greenberg R S, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg J B, Stemhagen A, Fraumeni J F, Jr.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48 (1988) 3282-3287
- Bonner J A, Harari P M, Giralt J, Cohen R B, Jones C U, Sur R K, Raben D, Baselga J, Spencer S A, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky E K, Ang K K: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11 (2010) 21-28
- Bradley J D, Ieumwananonthachai N, Purdy J A, Wasserman T H, Lockett M A, Graham M V, Perez C A: Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002) 49-57
- Broder: Squamous cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirtyseven cases. *J Am Med Soc* 74 (1920) 656-664
- Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke K D: Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1125-1135
- Castellsague X, Quintana M J, Martinez M C, Nieto A, Sanchez M J, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, Bosch F

- X: The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 108 (2004) 741-749
- Caudell J J, Sawrie S M, Spencer S A, Desmond R A, Carroll W R, Peters G E, Nabell L M, Meredith R F, Bonner J A: Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (2008) 676-681
- Charlson M E, Pompei P, Ales K L, MacKenzie C R: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40 (1987) 373-383
- Chen M H, Chang P M, Chen P M, Tzeng C H, Chu P Y, Chang S Y, Yang M H: Prognostic significance of a pretreatment hematologic profile in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 135 (2009) 1783-1790
- Chijiwa H, Sato K, Umeno H, Nakashima T: Histopathological study of correlation between laryngeal space invasion and lymph node metastasis in glottic carcinoma. *J Laryngol Otol Suppl* (2009) 48-51
- Chu H R, Kim J H, Yoon D Y, Hwang H S, Rho Y S: Additional diagnostic value of (18)F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 141 (2009) 633-638
- Cleary P D, Greenfield S, Mulley A G, Pauker S G, Schroeder S A, Wexler L, McNeil B J: Variations in length of stay and outcomes for six medical and surgical conditions in Massachusetts and California. *Jama* 266 (1991) 73-79
- Cooper J S, Pajak T F, Forastiere A A, Jacobs J, Campbell B H, Saxman S B, Kish J A, Kim H E, Cmelak A J, Rotman M, Machtay M, Ensley J F, Chao K S, Schultz C J, Lee N, Fu K K: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 (2004) 1937-1944
- Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P: Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. *Cancer Manag Res* 2 (2010) 165-168
- Di Martino E, Rieger M, Hassan H A, Hausmann R, Reinecke T, Lohmann M, Westhofen M: Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies. *Laryngorhinootologie* 79 (2000) 711-718

- Dietl B, Marienhagen J, Schaefer C, Pohl F, Murthum T, Kolbl O: Survival with distant metastatic disease in head and neck cancer. A retrospective analysis. *Hno* 55 (2007) 785-786, 788-791
- Dubben H H, Thames H D, Beck-Bornholdt H P: Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 47 (1998) 167-174
- Dubray B, Henry-Amar M, Meerwaldt J H, Noordijk E M, Dixon D O, Cosset J M, Thames H D: Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother Oncol* 36 (1995) 211-217
- Dunst J, Stadler P, Becker A, Lautenschlager C, Pelz T, Hansgen G, Molls M, Kuhnt T: Tumor volume and tumor hypoxia in head and neck cancers. The amount of the hypoxic volume is important. *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 521-526
- El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, Al-Rajhi N, Al-Amro A, Rostom A Y, Abuzeid M, Otieschan A, Flores A D: Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38 (2000) 193-199
- Erisen L, Basut O, Tezel I, Onart S, Arat M, Hizalan I, Coskun H: Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 15 (1996) 225-229
- Fein D A, Lee W R, Hanlon A L, Ridge J A, Langer C J, Curran W J, Jr., Coia L R: Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 13 (1995) 2077-2083
- Fietkau R: Tumor volume as a prognostic factor in the radiotherapy of carcinomas in the head-neck area. *Strahlenther Onkol* 176 (2000) 382-383
- Fortin A, Wang C S, Vigneault E: Effect of pretreatment anemia on treatment outcome of concurrent radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (2008) 255-260
- Gallo O, Sarno A, Baroncelli R, Bruschini L, Boddi V: Multivariate analysis of prognostic factors in T3 N0 laryngeal carcinoma treated with total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (2003) 654-662
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels A B, Maisonneuve P, Boyle P: Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 122 (2008) 155-164

- Geinitz H, Zimmermann F B, Molls M: Radiotherapy of the elderly patient. Radiotherapy tolerance and results in older patients. *Strahlenther Onkol* 175 (1999) 119-127
- Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg–Vorpommern, Sachsen–Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters-Jahresbericht. Berlin, 2009
- Hall S F, Rochon P A, Streiner D L, Paszat L F, Groome P A, Rohland S L: Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 112 (2002) 1988-1996
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Janout V, Fabianova E, Bencko V, Moullan N, Chabrier A, Hung R, Hall J, Canzian F, Brennan P: Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (2006) 696-703
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado M P, Dal Maso L, Daudt A W, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes R B, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan A F, Rudnai P, Schwartz S M, Smith E, Sturgis E M, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn D M, Zaridze D, Zatonski W, Zhang Z F, Berthiller J, Boffetta P: Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 777-789
- Hollenbeak C S, Stack B C, Jr., Daley S M, Piccirillo J F: Using comorbidity indexes to predict costs for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133 (2007) 24-27
- Jaulerry C, Dubray B, Brunin F, Rodriguez J, Point D, Blaszkia B, Asselain B, Mosseri V, Brugere J, Cosset J M: Prognostic value of tumor regression during radiotherapy for head and neck cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 271-279
- Jeremic B, Milicic B: Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated

- with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 32 (2009) 163-168
- Johnson C R, Thames H D, Huang D T, Schmidt-Ullrich R K: The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 281-287
- Joseph A, Brennan M D, Jay O, Boyle M D, Wayne M, Koch M D, Steven N, Goodman M D, Ph.D., , Ralph H, Hruban M D, Yolanda J, Eby M S, Marion J, Couch M D, Ph.D., , Arlene A, Forastiere M D, David Sidransky M D: Association between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 1995; 332:712-717 (1995)
- Kaplan M H, Feinstein A R: The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 27 (1974) 387-404
- Karnofsky DA A W, Craver LF et. al The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1 (1948) 634-656
- Koch W M, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D: Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 109 (1999) 1544-1551
- Kowalski L P, Bagietto R, Lara J R, Santos R L, Silva J F, Jr., Magrin J: Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 22 (2000) 207-214
- Kreppel M, Drebber U, Eich H T, Dreiseidler T, Zoller J E, Muller R P, Scheer M: Combined-modality treatment in advanced oral squamous cell carcinoma: Primary surgery followed by adjuvant concomitant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 187 (2011) 555-560
- Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanova B: Factors influencing the development of distant metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Buon* 15 (2010) 690-697
- Kuhnt T, Klockenbrink U, Knipping S, Lautermann J, Kriese K, Wienke A, Hildebrandt G, Hauptmann S: Adjuvant low single dose cisplatin-based concurrent radiochemotherapy of oral cavity and oropharynx carcinoma: impact of extracapsular nodal spread on distant metastases. *Strahlenther Onkol* 187 (2011) 292-299

## Literaturverzeichnis

---

- Kuhnt T, Mueller A C, Pelz T, Haensgen G, Bloching M, Koesling S, Schubert J, Dunst J: Impact of tumor control and presence of visible necrosis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy or radiochemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 (2005) 758-764
- Lewin F, Norell S E, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, Rutqvist L E: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 82 (1998) 1367-1375
- Linn B S, Linn M W, Gurel L: Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 16 (1968) 622-626
- LoTempio M M, Wang K H, Sadeghi A, Delacure M D, Juillard G F, Wang M B: Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2005) 948-953
- Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N, Sloan P, Maran A G, Birch J, Macfarlane G J: Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol* 36 (2000) 387-389
- Magnano M, Bongioannini G, Lerda W, Canale G, Tondolo E, Bona M, Viora L, Gabini A, Gabriele P: Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *J Exp Clin Cancer Res* 18 (1999) 79-83
- Maier H, Tisch M, Conradt C, Potschke-Langer M: Alcohol drinking and cancer of the upper aerodigestive tract in women. *Dtsch Med Wochenschr* 124 (1999) 851-854
- Maran A G, Wilson J A, Gaze M N: The nature of the head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250 (1993) 127-132
- Marron M, Boffetta P, Zhang Z F, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn D M, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis E M, Smith E, Schwartz S M, Rudnai P, Purdue M P, Olshan A F, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, McClean M, Matos E, Mates I N, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes R B, Franceschi S, Fernandez L, Fabianova E, Daudt A W, Dal Maso L, Curado M P, Cadoni G, Chen C, Castellsague X, Boccia S, Benhamou S, Ferro G, Berthiller J, Brennan

- P, Moller H, Hashibe M: Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 39 (2010) 182-196
- Merino O R, Lindberg R D, Fletcher G H: An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 40 (1977) 145-151
- Moore C, Flynn M B, Greenberg R A: Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 58 (1986) 158-162
- Mork J, Lie A K, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Moller B, Pukkala E, Schiller J T, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 344 (2001) 1125-1131
- Nordmark M, Bentzen S M, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, Becker A, Adam M, Molls M, Dunst J, Terris D J, Overgaard J: Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 77 (2005) 18-24
- Nowak D, Huber R M: Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. Tumorzentrum München, Zuckerschwerdt Verlag München (2009)
- Oken M M, Creech R H, Tormey D C, Horton J, Davis T E, McFadden E T, Carbone P P: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 (1982) 649-655
- Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55 (2005) 74-108
- Piccirillo J F, Spitznagel E L, Jr., Vermani N, Costas I, Schnitzler M: Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care* 42 (2004) 482-486
- Pignon T, Horiot J C, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Scalliet P: No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 32A (1996) 2075-2081
- Platz H, Fries R, Hudec M: Retrospective DOSAK Study on carcinomas of the oral cavity: results and consequences. *J Maxillofac Surg* 13 (1985) 147-153
- Rades D, Meyners T, Kazic N, Bajrovic A, Rudat V, Schild S E: Comparison of radiochemotherapy alone to surgery plus radio(chemo)therapy for non-

- metastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck: A matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol* 187 (2011) 541-547
- Ragin C C, Modugno F, Gollin S M: The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 86 (2007) 104-114
- Roland N J, Caslin A W, Nash J, Stell P M: Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 14 (1992) 224-229
- Rowley H, Sherrington P, Helliwell T R, Kinsella A, Jones A S: p53 expression and p53 gene mutation in oral cancer and dysplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118 (1998) 115-123
- Sanabria A, Carvalho A L, Vartanian J G, Magrin J, Ikeda M K, Kowalski L P: Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 14 (2007) 1449-1457
- Schafer U, Micke O, Muller S B, Schuller P, Willich N: Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 527-534
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez A C, Bratti M C, Sherman M E, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright T C, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle P E, Burk R D: The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 337 (2005) 76-84
- Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F: Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups. *Laryngorhinootologie* 79 (2000) 599-603
- Schwenzer E: Zahn- Mund- Kieferheilkunde Band 2. Stuttgart New York. Thieme Verlag (2002) 109
- Semrau S, Waldfahrer F, Lell M, Linke R, Klautke G, Kuwert T, Uder M, Iro H, Fietkau R: Feasibility, toxicity, and efficacy of short induction chemotherapy of docetaxel plus cisplatin or carboplatin (TP) followed by concurrent chemoradiotherapy for organ preservation in advanced cancer of the hypopharynx, larynx, and base of tongue. Early results. *Strahlenther Onkol* 187 (2011) 15-22
- Shah S I, Yip L, Greenberg B, Califano J A, Chow J, Eisenberger C F, Lee D J, Sewell D A, Reed A L, Lango M, Jen J, Koch W M, Sidransky D: Two distinct regions of loss on chromosome arm 4q in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126 (2000) 1073-1076

- Shindoh M, Chiba I, Yasuda M, Saito T, Funaoka K, Kohgo T, Amemiya A, Sawada Y, Fujinaga K: Detection of human papillomavirus DNA sequences in oral squamous cell carcinomas and their relation to p53 and proliferating cell nuclear antigen expression. *Cancer* 76 (1995) 1513-1521
- Smith E M, Hoffman H T, Summersgill K S, Kirchner H L, Turek L P, Haugen T H: Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 108 (1998) 1098-1103
- Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2010. Wiesbaden, 2011
- Steinkamp H J, Keske U, Schedel J, Hosten N, Felix R: The spiral CT of cervical lymph node enlargements. The initial clinical results. *Rofo* 160 (1994) 500-505
- Steinmann D, Cerny B, Karstens J H, Bremer M: Chemoradiotherapy with weekly cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> in 103 head-and-neck cancer patients: a cumulative dose-effect analysis. *Strahlenther Onkol* 185 (2009) 682-688
- Studer G, Seifert B, Glanzmann C: Prediction of distant metastasis in head neck cancer patients: implications for induction chemotherapy and pre-treatment staging? *Strahlenther Onkol* 184 (2008) 580-585
- Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S: Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 13 (2002) 957-964
- Terris D J: Head and neck cancer: the importance of oxygen. *Laryngoscope* 110 (2000) 697-707
- Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, Wanders J, Kaplan R S, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom A T, Christian M C, Gwyther S G: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 205-216
- Tribius S, Kronemann S, Kilic Y, Schroeder U, Hakim S, Schild S E, Rades D: Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 185 (2009) 675-681
- Vaupel P, Mayer A, Hockel M: Impact of hemoglobin levels on tumor oxygenation: the higher, the better? *Strahlenther Onkol* 182 (2006) 63-71

## Literaturverzeichnis

---

- Vermorken J B, Specenier P: Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 21 Suppl 7 (2010) vii252-261
- Von Korff M, Wagner E H, Saunders K: A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 45 (1992) 197-203
- Weijers M, Snow G B, Bezemer P D, van der Waal I: Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. *J Oral Pathol Med* 38 (2009) 343-347
- Wenzel S, Koch U: Squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Prognostic significance of the capsular rupture and extracapsular spread of lymph node metastases. *Hno* 52 (2004) 783-789
- Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler A, Flentje M: Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002) 382-389
- Wittekind C, Wagner G: *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, 1998, S.
- Woolgar J A, Scott J: Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck* 17 (1995) 463-472
- Yates J W, Chalmer B, McKegney F P: Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 45 (1980) 2220-2224
- Yeole B B, Ramanakumar A V, Sankaranarayanan R: Survival from oral cancer in Mumbai (Bombay), India. *Cancer Causes Control* 14 (2003) 945-952
- Zhao H, Zeng Z Y, Chen F J, Xu G P, Wu G H, Guo Z M, Zhang Q: Multivariate analysis for prognostic predictors in the cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Ai Zheng* 22 (2003) 206-209
- Zubrod C G: Trends in chemotherapy research. *Proc Can Cancer Conf* 8 (1969) 31-39

## Thesen

### 7 Thesen

1. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und multimodaler Therapie ist die Prognose von Kopf-Hals- Malignomen weiterhin ungünstig. Neben der chirurgischen Therapie ist die Radiotherapie die wichtigste Therapiemethode bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.
2. Bei lokal fortgeschrittenen primär inoperablen Kopf-Hals-Tumoren (UICC Stadium IVA,B) ist eine simultan kombinierte Radiochemotherapie die Therapie der Wahl.
3. Therapieempfehlungen basieren auf Ergebnissen großer klinischer Phase-III-Studien. In solchen Studien werden vielfach Patienten über 75 Jahre und Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen explizit ausgeschlossen. Die Auswahl von insgesamt jüngeren und gesünderen Patienten macht es schwierig, die Ergebnisse von Studien auf die Situation in der täglichen Praxis aller an Kopf-Hals-Tumoren Erkrankten zu übertragen.
4. Ziel dieser Arbeit war es, anhand von tumor- und patientenbezogenen Charakteristika unter besonderer Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen die gewählten Therapien primäre Operation (OP) mit adjuvanter Radio (RT)- oder Radiochemotherapie (RCT) und definitiver Radio- oder Radiochemotherapie auf ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu untersuchen.
5. Unabhängige prognostische Faktoren in der multivariaten Cox-Analyse waren der Karnofsky- Performance- Status (KPS), das Auftreten von Fernmetastasen, die simultane Chemotherapie und die Gesamtstrahlendosis. Keine Signifikanz wurde für Alter, Geschlecht, Tumor- und Nekrosevolumen, prätherapeutisches Hämoglobin und Begleiterkrankungen ermittelt.
6. Mit dem Einsatz von Chemotherapeutika kann in Kombination mit hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie der größte Überlebensvorteil erzielt werden. Das 2- und 5-JÜL war signifikant bei einer definitiven HART+Chemo (53% und 26%) besser als bei OP+RT+Chemo (41% und 14%) oder einer HypoRT (18% und 4%); jeweils  $p < 0,001$ .
7. Das Medikament Cisplatin ist in der Kombination mit Radiotherapie die Chemotherapie der Wahl bei Kopf-Hals-Tumoren und verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie signifikant.
8. Anhand der vorliegenden Arbeit kann abgeleitet werden, dass ältere Patienten mit einer alleinigen hypofraktionierten Radiotherapie (HypoRT) ein gutes Überleben mit vergleichbar wenigen akuten Nebenwirkungen besitzen.
9. Sowohl der Karnofsky- Performance- Status (KPS) als auch der Eastern Cooperative Oncology Group- Status (ECOG) sind wichtige prognostische Faktoren, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden müssen. Patienten mit einem KPS 100 - 80% wiesen ein signifikant besseres 2- und 5-JÜL auf als Patienten mit einem KPS  $\leq$  70% mit 49% und 20% vs. 14% und 3%; jeweils  $p < 0,001$ .
10. Nur die alleinige Erfassung von Begleiterkrankungen und deren Korrelation zum Überleben war in der vorliegenden Untersuchung kein unabhängiger prognostischer Faktor. In der Literatur sind mehrere Score- Systeme für die Erfassung und Graduierung von Begleiterkrankungen beschrieben. Bei Kopf- Hals- Tumoren sollte für Deutschland ein einheitliches Score-System der Begleiterkrankungen definiert werden.







## **Tabellarischer Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Fahima Sadat  
Geburtsdatum: 08.02.1980  
Geburtsort: Kabul – Afghanistan  
Familienstand: ledig, 2 Kinder  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schulischer Werdegang**

1992 – 1996 Friedrich-Ebert-Schule in Marburg  
Abschluß: Mittlere Reife  
1996 – 1999 Gymnasium Philippinum in Marburg  
Abschluß: Hochschulreife

### **Studium**

2000 – 2007 Studium der Medizin, Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
April 2007 Staatsexamen – Erhalt der Approbation

### **Berufserfahrung**

seit 01.09.2008 Weiterbildung zur Fachärztin für Strahlentherapie an  
der Universitätsklinik für Strahlentherapie in  
Erlangen







## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erlangen, 10. Dezember 2013

Fahima Sadat







## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erlangen, 10. Dezember 2013

Fahima Sadat







## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. J. Dunst möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Mein Dank gilt Dr. A. Wienke für die Hilfe bei Erstellung der biometrischen Auswertung.

Eine besondere Freude ist es mir, an dieser Stelle Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Th. Kuhnt herzlich zu danken, für die engagierte Betreuung, für die Unterstützung bei der Veröffentlichung der Arbeit und für die unendliche Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Universität Halle-Wittenberg, die mir bei der Datenrecherche stets hilfsbereit und freundlich zur Seite standen.



