

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
radiologische Onkologie der Technischen Universität**

**München**

**Klinikum rechts der Isar**

**(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)**

**Akute Toxizität und Therapieoutcome bei adjuvanter Radiochemotherapie von  
Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor**

Barbara Chizzali

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. C. – W. E. Geinitz

2. Univ. – Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 03.09.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.09.2014 angenommen.

Für meine Liebsten

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie .....	1
1.1.1	Cisplatin .....	5
1.1.2	5-Fluorouracil .....	6
2	Zielsetzung der Arbeit .....	8
3	Methodik .....	9
3.1	Patientenkollektiv .....	9
3.1.1	Die Strahlentherapie .....	11
3.1.2	Die Chemotherapie .....	12
3.1.3	Die Supportivtherapie .....	13
3.1.4	Psychoonkologische Betreuung .....	15
3.1.5	Statistik .....	15
3.1.6	Auswertung der Toxizität .....	15
3.1.7	Therapieoutcome .....	15
4	Ergebnisse .....	17
4.1	Patientencharakteristika und Compliance .....	17
4.1.1	Lage des Primärtumors .....	17
4.1.2	Lage des Primärtumors der einzelnen Patientenkollektive .....	17
4.1.3	TNM-und UICC-Klassifikation .....	18
4.2	Simultane adjuvante Radiochemotherapie .....	21
4.2.1	Chemotherapie .....	21
4.3	Therapiezeit .....	23
4.4	Performance Status und Akuttoxizität .....	24
4.4.1	Allgemeinzustand (Performance Status) .....	24

4.4.2	Akute Hämatoxizität .....	26
4.4.3	Akute Nephrotoxizität .....	28
4.4.4	Akute Hauttoxizität .....	28
4.4.5	Akute Mukotoxizität .....	29
4.4.6	Akute Speicheldrüsentoxizität .....	32
4.4.7	Akute Geschmacksveränderungen .....	33
4.4.8	Kehlkopftoxizität .....	33
4.4.9	Gewichtsverlust .....	34
4.5	Therapieergebnisse .....	34
4.5.1	Nachbeobachtungszeit .....	34
4.5.2	Gesamtüberleben .....	35
4.5.3	Lokale und lokoregionäre Kontrolle .....	36
4.5.4	Krankheitsspezifisches Überleben .....	37
4.5.5	Metastasenfreies Überleben .....	37
5	Diskussion .....	39
5.1	Patientencharakteristik .....	40
5.1.1	Geschlechtsverteilung .....	40
5.1.2	Altersverteilung .....	40
5.1.3	Risikofaktoren .....	40
5.1.4	TNM-Klassifikation .....	41
5.2	Indikationen zur postoperativen Radiochemotherapie .....	41
5.2.1	Chemotherapie .....	43
5.3	Rezidiv- und Metastasenmuster .....	51
5.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der eingesetzten Therapie .....	54
5.5	Ein Ausblick über mögliche Therapieverbesserungen .....	55
6	Zusammenfassung .....	57

7	Literaturverzeichnis.....	58
8	Anhang .....	64
9	Danksagung.....	66

## I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zelluläre Wirkungsweise von Cisplatin .....	5
Abbildung 2:	Design der Radiochemotherapie .....	13
Abbildung 3:	Verteilung der T-Stadien .....	18
Abbildung 4:	Verteilung der N-Stadien .....	19
Abbildung 5:	Verteilung des Differenzierungsgrades (G) .....	19
Abbildung 6:	Verteilung der UICC Stadien .....	20
Abbildung 7:	Verteilung der Gesamttherapiedauer .....	24
Abbildung 8:	Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ Diff) der vier Patientenkollektive unter Therapie .....	25
Abbildung 9:	Schweregrad der Anämie der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	26
Abbildung 10:	Maximale Leukopenie (Nadir) der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	27
Abbildung 11:	Maximale Thrombozytopenie der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	28
Abbildung 12:	Hauttoxizität der einzelnen Kollektive unter Radiochemo- therapie .....	29
Abbildung 13:	Schleimhauttoxizität der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	30
Abbildung 14:	Mukositisrate im Vergleich der Gruppen mit DDP+ 5-FU [n=54] vs. DDP mono .....	31
Abbildung 15:	Schweregrade der Dysphagie (0°-IV°, nach CTC Version 2.0) des gesamten Patientenkollektivs .....	31
Abbildung 16:	Toxizität der Speicheldrüsen der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	32

Abbildung 17: Toxizität des Geschmacks der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie .....	33
Abbildung 18: Mittlerer Gewichtsverlust der einzelnen Kollektive unter Therapie .....	34
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Abschätzung des Gesamtüberlebens .....	35
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Abschätzung der lokoregionären Kontrolle .....	36
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Abschätzung des krankheitsspezifischen Überlebens .....	37
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Abschätzung des fernmetastasenfreien Überlebens .....	38

## II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenanzahl je Behandlungsgruppe .....	11
Tabelle 2: Lage des Primärtumors .....	17
Tabelle 3: Lage des Primärtumors der einzelnen Patientenkollektive .....	17
Tabelle 4: Verteilung der Stadien auf die einzelnen Patientenkollektive .....	20
Tabelle 5: TN-Verteilung der einzelnen Patienten .....	21
Tabelle 6: Anzahl der Patienten aus dem Gesamtkollektiv mit Hochrisiko- kriterien: R-Situation und Kapseldurchbruch .....	21
Tabelle 7: Anzahl der applizierten Zyklen nach Kollektiv .....	22
Tabelle 8: Therapieergebnisse postoperative Strahlentherapie vs. Radiochemotherapie .....	42
Tabelle 9: Einteilung der Patienten in Risikogruppen mit dem entspre- chenden Therapieoutcome der Therapiearme nach Radio- chemotherapie .....	43
Tabelle 10: Patienten mit pT2-Tumor und Hochrisikosituation .....	43
Tabelle 11: Studiendesign und Therapieoutcome (OS, LRF, DFS) der Studien EORTC 22931, RTOG 9501 und ARO 96-3 .....	44
Tabelle 12: Akuttoxizität unterschiedlicher Studien mit adjuvanter Radiochemotherapie .....	46
Tabelle 13: Therapieoutcome von Studien mit IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren .....	52

### III Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D- konformale Strahlentherapie
5-FU	5-Fluorouracil
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
AZ	Allgemeinzustand
ccb	concomitant boost
Cl	Chlor
CT	Computertomografie
CTC	Common toxicity criteria (Allgemeine Toxizitätskriterien)
CTV	clinical target volume (klinisches Zielvolumen)
CUP	Cancer of unknown primary
d	dies (Tag)
DDP	Diaminodichloroplatin (Cisplatin)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMFS	Distant metastasis free survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPYD	Dihydropyrimidindehydrogenase
DSS	Disease specific survival (Krankheits-spezifisches Überleben)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECE	extracapsular extension (Extrakapsuläres Wachstum)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FdUMP	Fluoro-2'-desoxyuridin-5'-monophosphat
FdUTP	5'-Fluoro-2'-desoxyuridin 5'-triphosphat
FUTP	Fluorouridin 5'-triphosphat
G/L	Giga/Liter
Gy	Gray

H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>3</sub> N	Ammoniak
HART	Hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie
Hb	Hämoglobin
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HS	Hydrogensulfid
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
kg	Kilogramm
LC	Local control (lokale Kontrolle)
LRC	Local regional control (lokoregionäre Kontrolle)
LRF	Locoregional failure rate (lokoregionäre Rezidivrate)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MACH-NC	Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm/Deziliter
MRI	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NED	no evidence of disease
NNH	Nasennebenhöhlen
NPC	Nasopharyngeal carcinoma (Nasopharynxkarzinom)
OP	Operation
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
Pat.	Patient
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
pIMRT	postoperative intensitätsmodulierte Strahlentherapie
Pt	Platin
PTV	Planning target volume (Planungszielvolumen)
R	Resektionsstatus
RNS	Ribonukleinsäure
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

RVR	remaining volume at risk
SNC	sinunasal carcinoma (Sinunasales Karzinom)
sog.	sogenannt
TNM	TNM-Klassifikation (Tumour-Node-Metastasis)
TU	Technische Universität München
UICC	Union for International Cancer Control
UV-Strahlung	ultraviolette Strahlung
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
y	year (Jahr)
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie**

Tumore im Kopf-Hals-Bereich stehen bei Männern an 5. Stelle, bei den Frauen an 15. Stelle der häufigsten Tumorneuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland (Stand 2004, Deutsche Krebsgesellschaft, DKG). Es handelt sich bei den Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in ca. 90% der Fälle um Plattenepithelkarzinome, seltener um Adenokarzinome und Sarkome. Laut deutscher Krebsgesellschaft ist seit den neunziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts bei Männern ein fallender Trend in der Inzidenz zu verzeichnen, bei Frauen blieb die Inzidenz nahezu konstant. Bei den 55- bis 64-jährigen Frauen war sogar ein Anstieg der Inzidenz festzustellen. Im Jahr 2004 traten in der Bundesrepublik Deutschland etwa 7600 Neuerkrankungen bei Männern und 2800 Neuerkrankungen bei Frauen auf. Für 2010 war von einer 5-Jahres-Prävalenz von 25.900 Männern und 10.400 Frauen auszugehen.

Nikotin- und Alkoholabusus zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Kopf-Hals-Malignomen. Begünstigend für die Entstehung sind virale Infektionen, wie EBV [36] beim Nasopharynxkarzinom oder HPV 16 [58] bei Oropharynxkarzinomen, der Umgang mit kanzerogenen Chemikalien, chronische Traumen der Schleimhaut und schlechte Mundhygiene.

Die Therapie der Kopf-Hals-Tumoren basiert auf drei Säulen: der Operation, der Strahlentherapie und der Chemotherapie.

In Abhängigkeit vom Primärtumorstadium, dem Befall der Lymphabflusswege und der Operabilität gibt es zwei Konzepte der kurativen Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. Zum einen die primäre Operation (Tumorresektion und Neck dissection) gefolgt von adjuvanter Strahlen(chemo)therapie und zum anderen die primäre definitive Radiochemotherapie ggf. kombiniert mit einer Salvage-Operation.

Im postoperativen Strahlentherapiekonzept wird in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls (intrakapsulär vs. extrakapsulär) und des Resektionsstatus (R0

vs.  $\geq R1$ ) die Strahlentherapie mit einer platinbasierten simultanen Chemotherapie kombiniert. Die Festlegung des Therapiekonzeptes wird neben den histopathologischen Fakten vom Allgemein- und Ernährungszustand, der Komorbidität und dem Alter des Patienten beeinflusst.

Die Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich weist im Vergleich zu anderen Tumorlokalisationen eine hohe Rate an Nebenwirkungen auf, die vom Patienten als sehr belastend empfunden werden und die Lebensqualität sehr einschränken können. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in akute (vom ersten Tag der Bestrahlungen an bis zu 3 Monaten) und chronische Reaktionen (ab 3 Monate nach Bestrahlungsbeginn bis lebenslang) eingeteilt. Akutreaktionen treten besonders an rasch proliferierenden Geweben, wie Mukosa und Haut auf. Das Ausmaß der Spättoxizität wird durch die Einzeldosis, die Gesamtdosis, das Fraktionierungsschema sowie das bestrahlte Volumen des entsprechenden Risikoorgans beeinflusst. So besitzen beispielsweise Speicheldrüsen oder Kieferknochen eine eingeschränkte Erholungsfähigkeit. Die mit der Funktionseinschränkung verbundenen Nebenwirkungen wie Xerostomie und Osteoradionekrose beeinflussen deutlich die Lebensqualität der Patienten. Das Ausmaß der radiogen bedingten Nebenwirkungen wird außer über die oben genannten externen Faktoren auch von der individuellen intrinsischen Radiosensitivität determiniert. Bei simultaner Chemotherapie kann sich die Toxizität an bestimmten Organen zusätzlich erhöhen, sodass Nutzen und Risiko abgewogen werden müssen.

Mit der Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) in den letzten 15 Jahren war es möglich, eine größere Schonung von Risikoorganen zu erreichen. Vor Einführung der IMRT erfolgte die Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren in 3D-konformaler Technik, z.B. in Form der sog. Rotationsbestrahlung. Bei beiden Techniken wird nach Anpassung einer thermoplastischen Kopf-Schultermaske in Bestrahlungsposition ein Bestrahlungsplanungscomputertomogramm akquiriert. In den axialen CT-Schichten werden im Fall der postoperativen Behandlung das klinische (CTV) und das Planungszielvolumen (PTV) konturiert. Benachbarte Risikoorgane wie z.B. das Myelon werden ebenfalls definiert, unter anderem zur Berechnung eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH). Im Gegensatz zur 3D-

konformalen Strahlentherapie, bei der im wesentlichen offene Felder aus verschiedenen Richtungen im PTV überlagert werden, wird bei der IMRT die Dosisverteilung durch Addition vieler kleiner Subfelder bestimmt und ermöglicht so eine exakte Dosisverteilung in Tumor und Risikoorganen durch präzisere Anpassung der Strahlenfelder auch an unregelmäßig geformten Zielvolumina. Die vielen kleinen Einzelfelder werden aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen appliziert, um so die Isodosen an das 3D-Zielvolumen anzupassen und somit eine hohe Konformität zu erreichen. Entscheidend ist dabei die inverse Therapieplanung: nach Festlegung der angestrebten Dosis in der Tumorregion und der Maximaldosiswerte in den Risikoorganen erfolgt durch das Planungssystem die Optimierung der Dosisverteilung an das vorgegebene 3D-Planungszielvolumen (PTV).

Nach den Vorgaben der ICRU Reporte Nr. 50 und 62 [18] für die 3D-konformale Strahlentherapie muss das PTV von der 95% Isodose bei möglichst homogener Dosisverteilung umschlossen werden. Der ICRU Report 83 [38, 41] richtet sich speziell an die fluenzmodulierende Photonentherapie (IMRT) mit Neuerungen in der Dosisbeschreibung (Reporting - Angabe von volumenbasierten Werten), sowie in der Verschreibung und Dokumentation der applizierten Dosis (Dosisfestlegung auf das 50% Volumen) und legt außerdem besonderes Augenmerk auf die Beachtung und Dokumentation des RVR („remaining volume at risk“).

Die Radiochemotherapie spielt bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine bedeutende Rolle sowohl als primäre definitive Therapie als auch als postoperative Therapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens. Im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie erzielt die kombinierte Therapie einen absoluten Überlebensvorteil von 6,5% und eine Senkung der absoluten Lokalrezidivrate um ca. 9% nach 5 Jahren (MACH-NC) [55].

Zu den wirksamsten Substanzen, die simultan zur Strahlentherapie appliziert werden können und zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens führen, zählen Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C. Unter den Monochemotherapien zeigt Cisplatin eine statistisch signifikant bessere Effektivität im Vergleich zu anderen Monochemotherapien. Eine platinbasierte Therapie stellt den aktuellen Standard in Kombination mit Strahlentherapie dar [55].

Zwei randomisierte Studien, die RTOG 9501-Studie [20] und die EORTC 22931-Studie [10] zeigten unabhängig voneinander eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens als auch der lokoregionären Kontrolle bei postoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie. Als gemeinsame Risikofaktoren haben sich in einer Metaanalyse der beiden Studien [8, 9] die RX/R1-Resektion („involved margin of resection“) und der Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen (ECE, „extracapsular extension“) herauskristallisiert. Sie gelten als klare Indikation für eine kombinierte Therapie. Bei Perineuralscheideninfiltration,  $\geq 2$  befallenen Lymphknoten, Stadium III-IV, vaskulärem Tumorembolus und bei Patienten mit einem Oropharynx- oder Mundhöhlenkarzinom mit vergrößerten Lymphknoten in Level IV/V ergab sich durch die kombinierte Therapie nur ein marginaler Vorteil, sodass bei diesen Risikofaktoren die kombinierte Radiochemotherapie nicht den Standard darstellt. Desweiteren ist zu beachten, dass bei einer kombinierten Therapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie eine höhere Akuttoxizität zu verzeichnen ist [10, 20, 34].

Die postoperative Therapie soll innerhalb von 4-6 Wochen postoperativ beginnen, da ein verzögerter Bestrahlungsbeginn mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [63]. So lag in der prospektiven Studie von Ang et al. [6] das 5-Jahres-Überleben bei einer Gesamtbehandlungszeit (entspricht Operation inklusive Abschluss der Strahlentherapie) von  $< 11$  Wochen bei 76%, bei 11-13 Wochen bei 62% und bei einer Gesamtbehandlungszeit von  $>13$  Wochen bei 38%. Langendijk et al. [48] konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen, wenn die Gesamtbehandlungszeit unter 11 Wochen lag.

Der Effekt der simultanen Chemotherapie zur Strahlentherapie wird über die folgenden Mechanismen erklärt [40]:

- a) **Unabhängige Zellabtötung:** Dieser Mechanismus ist für alle derzeit in Kombination mit Strahlentherapie gebräuchlichen Zytostatika klinisch relevant. Die Gesamtwirkung auf den Tumor ist höher als bei optimaler Strahlentherapie allein. Entscheidend ist, dass durch diesen Effekt nicht die Dosis limitierenden Nebenwirkungen der Strahlentherapie verstärkt werden.
- b) **Der supraadditive Effekt:** Durch Hemmung der Reparatur strahleninduzierter DNS-Schäden kann eine simultane Chemotherapie die Wirkung der



nukleären DNS und RNS bzw. mit zellulären Stoffen wie Glutathion. Die Hauptadduktform sind 1,2-intrastrang d(GpG)-Quervernetzungen („intrastrand crosslinks“) [33]. Bei diesen intramolekularen Quervernetzungen werden 2 benachbarte Guanine miteinander verknüpft. Benachbarte Guanine haben das größte negative elektrostatische Potenzial, sodass die positiv geladenen Cisplatin-Aquakomplexe davon am stärksten angezogen werden [23-25]. Alle Cisplatin-Quervernetzungen rufen ein Biegen und eine Aufdrillung der DNS hervor. Durch diese Störung der helikalen Struktur kommt es zu einer Hemmung der DNS-Replikation und Transkription. Letztlich wird die Apoptose der Zelle induziert. Der genaue Mechanismus, wie der zytotoxische Effekt vermittelt und die Apoptose eingeleitet wird, ist derzeit noch nicht bekannt.

Die lokale Wirkungsverstärkung kann auf der Bildung von toxischen Intermediärprodukten von Cisplatin durch strahleninduzierte freie Radikale, auf einer strahleninduzierten verstärkten zellulären Substanzaufnahme, auf einer Hemmung der DNS-Reparatur oder auf einem Zellzyklusarrest beruhen.

### **1.1.2 5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil (5-FU) gehört zu den Antimetaboliten und wird aufgrund der Strukturähnlichkeit anstelle von Cytosin und Thymin bzw. Uracil in die DNS eingebaut. 5-FU ist selbst inaktiv und entfaltet seine zytotoxische Wirkung erst, wenn es in seine aktiven Metabolite (u.a. Fluorouridin-5'-triphosphat (FUTP) und 5'-Fluoro-2'-desoxyuridin-5'-triphosphat) umgewandelt wird. Diese werden anschließend in die RNS bzw. DNS eingebaut und entfalten dadurch ihre zellschädigende Wirkung. Als wichtigster Mechanismus wird die Inhibition der Thymidylatsynthase durch Fluoro-2'-desoxyuridin-5'-monophosphat angesehen [53].

5-FU zeigt einen radiosensibilisierenden Effekt. Es wird vermutet, dass 5-FU besonders auf Zellen in der S-Phase wirkt, die relativ strahlenresistent sind [60]. Da 5-FU eine kurze Halbwertszeit zeigt (die monophasische Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-20 Minuten), wird 5-FU meist kontinuierlich während eines bestimmten Bestrahlungszeitraums verabreicht. Interessant ist, dass bei Patienten variable Konzentrationen der 5-FU-Enzymkette vorliegen, sodass bestimmte Patienten, z.B.

bei hoher Thymidylatsynthase-Expression eine Resistenz gegen 5-FU aufweisen [26]. Umgekehrt kann es bei einem Mangel an dem Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPYD), das 5-FU relativ rasch abbaut, zu starken toxischen Nebenwirkungen (Kardiotoxizität, neurologische Störungen, Mukositis) kommen.

Von großer Bedeutung für die Wirksamkeit ist der Applikationsmodus der Chemotherapie während der Strahlentherapie. Sowohl bei 5-FU als auch bei Cisplatin zeigt sich eine Zeitabhängigkeit. So ist die Wirkung von 5-FU bei kontinuierlicher Infusion größer als wenn es als Bolus verabreicht wird.

Cisplatin zeigt eine Effektivität sowohl einmalig hochdosiert als auch fraktioniert niedrigdosiert.

Die Verstärkung der Strahlenwirkung durch Zytostatika zeigt sich dabei nicht nur in soliden Tumoren, sondern, wie viele randomisierte Studien beweisen, auch im Normalgewebe mit der Folge erhöhter Akut- und Spättoxizität.

Neben einer Verstärkung der radiogen bedingten lokalen Nebenwirkungen, kann eine Chemotherapie auch eine erhöhte Toxizität außerhalb des Bestrahlungsfeldes zeigen. 5-FU wirkt an Schleimhäuten zytotoxisch, sodass es zu einer ausgeprägten Mukositis nicht nur im Zielvolumen kommen kann. Verstärkte Hautreaktionen bis hin zu trockenen und feuchten Epitheliolysen wurden im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie beobachtet.

Durch einen veränderten Applikationsmodus des Zytostatikums können lokale und systemische Nebenwirkungen reduziert werden [56]. Zudem sind auch chronobiologische Effekte in klinischen Studien eingehender untersucht worden [43]. So ist bekannt, dass Cisplatin gegen 18 Uhr am besten vertragen wird. 5-FU wird gegen 4 Uhr am besten toleriert [46].

## **2 Zielsetzung der Arbeit**

Die publizierten Daten der Phase-III-Studien (EORTC 22931, RTOG 9501, ARO96-3) belegen eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate und signifikante Erhöhung der tumorfreien Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region nach adjuvanter Radiochemotherapie. Durch die Einführung neuer Technologien in der Strahlentherapie, z.B. der IMRT, sollen mit gleichzeitiger Verbesserung der Therapieergebnisse die Nebenwirkungen vermindert werden. In der vorliegenden Dissertationsschrift werden retrospektiv die Daten von 82 Patienten analysiert, die in kurativer Absicht postoperativ an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität (TU) München behandelt wurden. Die Auswertung erfolgt hinsichtlich Akuttoxizität, Rezidiv- und Metastasenverhalten und Überlebenswahrscheinlichkeiten bei vier Kollektiven, die 3D-konformal oder mit IMRT jeweils mit Cisplatin oder Cisplatin/5-FU behandelt wurden. Die ermittelten Ergebnisse der vier Kollektive werden miteinander verglichen und anschließend im Vergleich zur aktuellen Literatur diskutiert.

## **3 Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Zwischen November 2000 und Juli 2009 wurde bei 82 Patienten, die bei lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor operiert wurden, die Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie nach den Einschlusskriterien der ARO-96-3-Studie an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum rechts der Isar der TU München gestellt. Von den 82 Patienten waren 79% männlichen, 21% weiblichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren und einem medianen Alter von 58 Jahren [21 – 76 Jahre] zum Therapiezeitpunkt.

Alle Patienten wurden im interdisziplinären Tumorboard für Kopf-Hals-Tumore im Klinikum rechts der Isar zur Festlegung eines gemeinsamen Therapiekonzeptes vorgestellt. Präoperativ erfolgte zum Ausschluss von Organmetastasen eine konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme (ggf. eine CT-Thorax) und eine Oberbauchsonografie. Die Festlegung der Tumorausdehnung richtete sich nach dem radiologischen Befund (CT bzw. MRT), der HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung bzw. der Panendoskopie. Zur histologischen Sicherung wurde eine Biopsie durchgeführt. Anschließend wurde eine kurative lokal komplette Resektion angestrebt. Die Tumorsektion erfolgte entweder in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde oder in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar der TU München. Das Tumorstadium wurde nach erfolgter Operation zusammen mit den Befunden des Institutes für Pathologie und dem Institut für Radiologische Diagnostik am Klinikum rechts der Isar der TU München (CT oder MRT) festgelegt. Es handelte sich in allen Fällen um Plattenepithelkarzinome mit Tumorlokalisierung im Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Nasennebenhöhlen und der Mundhöhle. Bei 4 der 82 Patienten erfolgte die Resektion der alleinigen Lymphknotenmetastasen, nachdem der Primarius weder in der Bildgebung noch in der Panendoskopie diagnostiziert werden konnte (CUP-Syndrom). Die

Klassifizierung der Tumore erfolgte entsprechend der TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung gemäß der UICC (5., 6. bzw. 7.Auflage).

Patienten mit Rezidiv und mit Fernmetastasen wurden ausgeschlossen. Wurde im interdisziplinären Tumorboard die Indikation zu einer simultanen Chemotherapie gestellt, erfolgte vor Beginn der adjuvanten simultanen Radiochemotherapie die Abklärung der Chemotherapiefähigkeit.

Zur Abklärung der Chemotherapiefähigkeit gehörten die folgenden Untersuchungen:

- Audiologische Untersuchung, um schwerwiegenden Vorschädigungen des Innenohrs auszuschließen
- Bestimmung der Kreatininclearance (Cisplatin-Toxizität) mit Werten über 60 ml/min (nach der Cockcroft und Gault Formel)
- Kardiologisches Konsil mit EKG (Kardiotoxizität von 5-FU und Volumenbelastung unter Hydrierung bei Cisplatingabe)
- Blutbildanalyse (Leukozytenzahl > 3 G/L, Hämoglobinwert > 9 g/dl, Thrombozytenzahl > 100 G/L)

Alle Patienten wurden vor Beginn der Radiochemotherapie einer Zahnsanierung in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Hause unterzogen. Zum Schutz vor Streustrahlung an Zahnfüllungen erhielten alle bezahnten Patienten eine Zahnschutzschiene.

Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die beschriebene Therapie ein. Die simultane Radiochemotherapie (5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> Bolus, je d 1-5, d 29-33 bzw. Cisplatin mono 20 mg/m<sup>2</sup>/d, d 1-5, d 29-33) wurde im Median von 7,1 Wochen [3,9-20,1 Wochen] nach erfolgter Operation begonnen.

Während der Therapie wurden in regelmäßigen Abständen von maximal einer Woche hämatologische und serologische Laborkontrollen durchgeführt. Es handelte sich dabei um Ergebnisse des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar.

Die Behandlung wurde nur während der Chemotherapie in der 1. und 5. Woche stationär durchgeführt. War aber eine ambulante Betreuung außerhalb dieser 2

Wochen nicht möglich (aufgrund stark reduzierten Allgemeinzustandes, ausgeprägter Akuttoxizität, Komorbidität oder schlechter Compliance), erfolgte ebenfalls die stationäre Aufnahme. Die Patienten wurden zur Auswertung der Daten je nach Art der Strahlentherapie und Chemotherapie in vier Gruppen eingeteilt.

Kollektiv 1: 3D-konformale Strahlentherapie(3D-CRT) mit 5-FU und Cisplatin (DDP)

Kollektiv 2: 3D-konformale Strahlentherapie mit Cisplatin Monotherapie

Kollektiv 3: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit 5-FU und Cisplatin

Kollektiv 4: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit Cisplatin Monotherapie

<b>Strahlentherapie</b>	<b>5-FU/Cisplatin</b>	<b>Cisplatin Monotherapie</b>
3D-konformal	42	8
Intensitätsmoduliert	12	20

**Tabelle 1: Patientenanzahl je Behandlungsgruppe [n=82]**

### **3.1.1 Die Strahlentherapie**

Bei allen Patienten erfolgte die Bestrahlung unter Maskenfixation von Kopf, Hals und Schulter nach CT-gestützter 3D-Bestrahlungsplanung. Die Strahlentherapie wurde an einem Linearbeschleuniger mit 6-MeV-Photonen durchgeführt. Zwei der vier Gruppen wurden 3D-konformal bestrahlt, die anderen zwei Kollektive erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Es erfolgte stets eine Bestrahlung der Primärtumorregion und der zervikalen Lymphabflusswege beidseits. In der Gruppe der intensitätsmodulierten Strahlentherapie wurden 5 Patienten mit einem simultan integrierten Boost zur Dosisreduktion in zielvolumennahen Risikoorganen im ehemaligen Tumorgebiet behandelt.

#### **3.1.1.1 Zielvolumen**

Entscheidend für die Zielvolumendefinition waren die Bildgebung vor erfolgter Tumorresektion und der Resektionsstatus.

- a) Das Planungszielvolumen (PTV) wurde auf der Basis des klinischen Zielvolumens (CTV) – ehemaliges Tumorbett und vermuteter subklinischer Befall sowie die elektiv zu erfassenden zervikalen Lymphknotenlevel – ergänzt um einen Sicherheitsabstand für Patientenmobilität und Lagerungsfehler (sog. Set-up Error), konturiert.
- b) Das Boostvolumen beinhaltet das ehemalige Tumorbett und die ehemals befallenen Lymphknotenlevel mit entsprechendem Sicherheitsabstand von 1 cm.

#### **3.1.1.2 Die 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT)**

Es erfolgte eine normfraktionierte Strahlentherapie an einen der zwei Linearbeschleuniger der Firma Siemens (Mevatron KD2 und Mevatron MX) mit einer mittleren Einzeldosis von 2 Gy bei 5 Fraktionen/Woche bis zu einer mittleren Gesamtdosis von 62,9 Gy. Zur Schonung des Rückenmarks wurde eine Kombination aus Photonen und Elektronenfeldern verwendet.

#### **3.1.1.3 Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)**

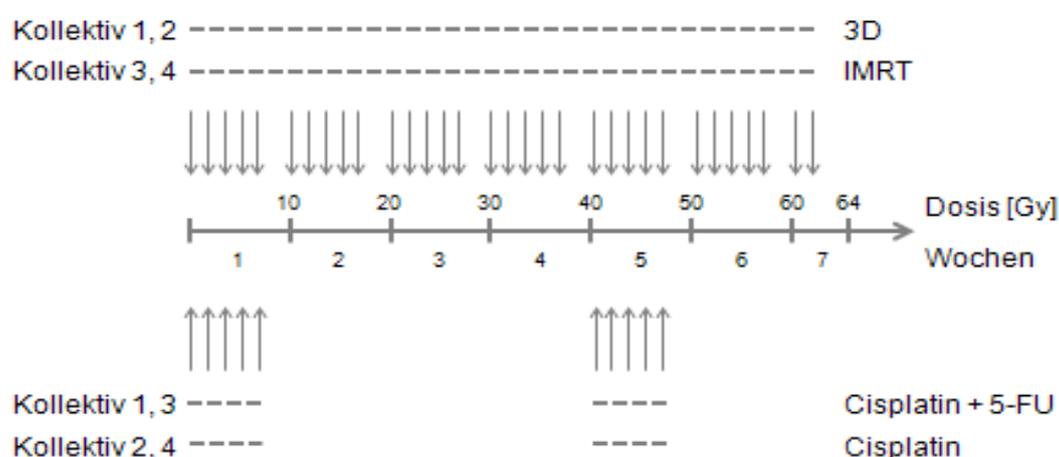
Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie erfolgte entweder an einem Tomotherapiebeschleuniger (TomoTherapy Hi-Art system, Madison, WI, USA) oder am Clinac iX-Trilogy (Varian, Palo Alto, California, USA). Auch hier handelte es sich um eine normfraktionierte Strahlentherapie mit einer mittleren Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer mittleren Gesamtdosis von 64,6 Gy.

### **3.1.2 Die Chemotherapie**

Die Chemotherapie wurde in der 1. und 5. Woche der Strahlentherapie appliziert. Es handelte sich in 2 Gruppen um eine Polychemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d als Bolus an jeweils 5 aufeinanderfolgenden Tagen und 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/d über 120 Stunden kontinuierlich als Dauerinfusion (sog. „ARO-96-3 Schema“). In den zwei weiteren Kollektiven erfolgte eine Monochemotherapie mit Cisplatin, 20mg/m<sup>2</sup>/d. Die

Chemotherapie erfolgte unter stationären Bedingungen und wurde intravenös appliziert. Bei 67 Patienten wurde zur Applikation der Chemotherapie ein Portsystem zur Schonung der peripheren Venen und zur Verhinderung von einem Paravasat implantiert. Zehn Patienten hatten kein Portsystem, bei weiteren fünf Patienten war der i.v. Applikationsweg retrospektiv nicht mehr eruierbar. Sieben Patienten erhielten die Chemotherapie über einen zentralvenösen Katheter.

### Strahlentherapie (32 x 2Gy)



### Chemotherapie (Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>/d d1-5, 29-33; 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/d d1-5, 29-33)

Abbildung 2: Design der Radiochemotherapie

### 3.1.3 Die Supportivtherapie

Bei lokaler Therapie im Kopf-Hals-Bereich kann es zu wichtigen Funktionsverlusten bzw. zu einer deutlichen Einschränkung der Nahrungsaufnahme kommen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass etwa 30-50% aller Tumorpatienten im unterernährtem Zustand zur Therapie kommen [12]. Die Folge kann eine Verschlechterung des Allgemeinzustands sein, sodass die Therapie nicht selten pausiert bzw. abgebrochen werden muss. Die Supportivtherapie ist daher ein sehr wichtiger Faktor bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren und sollte bereits präventiv mit Beginn der Behandlung eingesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen schon durch die Tumoresektion die Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich war, wurde unmittelbar postoperativ eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angelegt. Über die PEG-Sonde ist eine Ernährung mit hochkalorischer Trinknahrung bzw. flüssiger oder dünnbreiiger Nahrung direkt über den Magen-Darm-Trakt möglich (enteral). Die Anlage einer PEG-Sonde ist mittlerweile die häufigste Methode, um Patienten mittel- und langfristig zu ernähren. Die Sonde verbleibt während der gesamten Behandlungszeit bis einige Wochen nach Therapie um die Nahrungsaufnahme solange zu sichern, bis der Patient wieder orale Kost aufnehmen kann.

Bei postoperativer Radiochemotherapie wird eine prophylaktische PEG nur dann angelegt, wenn sich der Patient bei Beginn der Strahlentherapie nach eingeschränkter postoperativer Organfunktion nicht ausreichend oral ernähren kann oder sich in einem schlechten Ernährungszustand befindet.

Ein Gewichtsverlust unter Therapie von weniger als 10% des Ausgangsgewichtes vor Therapie wurde bei stabilem Allgemeinzustand akzeptiert. Bei stärkerer Abnahme und eingeschränkter Nahrungsaufnahme erfolgte eine Zusatzernährung durch hochkalorische Trinknahrung; bei starker Odyno- oder Dysphagie bzw. Aphagie erfolgte eine parenterale Ernährung über das Portsystem oder über einen zentralvenösen Katheter, sofern keine Magensonde vorhanden war.

Um eine ausgeprägte Dysphagie zu vermeiden, wurden dem Patienten schon mit Beginn der Therapie tägliche Mundspülungen mit Macrogol-Lösung (Glandomed®), Dexpanthenol-Mundspülung (Bepanthol®), einer aus der Apotheke im Hause hergestellten „Stomatitis-Lösung“ und Ampho-moronal® als prophylaktisches Antimykotikum empfohlen.

Auch die Hautpflege mit einer Dexpanthenol-Salbe wurde schon mit Beginn der Therapie empfohlen. Von großer Bedeutung war im Verlauf der Behandlung die Schmerztherapie, gemäß dem Stufenschema der WHO. Bei den meisten Patienten war gegen Ende der Therapie die WHO-Stufe III mit der Gabe von stark wirkenden Opioiden, wie Fentanyl im transdermalen System, erreicht.

Die im Verlauf der Therapie aufgetretene zähe Verschleimung versuchte man durch tägliche Inhalation mit Acetylcystein zu erleichtern.

### **3.1.4 Psychoonkologische Betreuung**

Allen Patienten und deren Angehörigen wurde in der Klinik eine psychoonkologische Betreuung angeboten.

### **3.1.5 Statistik**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS Statistics der Firma IBM an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie am Klinikum rechts der Isar erstellt, die zwischen 2009 und 2010 unter dem Namen „PASW“ („Predictive Analysis Software“) vom Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften als Jahreslizenz bezogen werden konnte. Im Jahr 2009 war die Software-Version 17 aktuell, 2010 die Version 18 sowie 2011 die Version 19.

### **3.1.6 Auswertung der Toxizität**

Den primären Endpunkt stellte in dieser Arbeit die Akuttoxizität dar. Zur Bewertung des Status von Allgemeinzustand, Haut, Mundschleimhaut, Speichelfunktion, Geschmack und Kehlkopf erfolgte die Erhebung mithilfe des CTC-Bogens (*Common Terminology Criteria für Adverse Events v2.0, published April 1999*). In der Regel wurde der Bogen mit Beginn der Therapie einmal wöchentlich bis zum Ende der Therapie abgefragt. Aufgrund der retrospektiven Analyse konnten die Daten nicht immer vollständig übernommen werden. Zum Vergleich der Toxizität zwischen den Therapiekollektiven wurde der p-Wert durch den Qui-Quadrat-Test bestimmt. Das Gewicht wurde in der Regel am Anfang, vor dem zweiten Zyklus der Chemotherapie und am Ende kontrolliert.

### **3.1.7 Therapieoutcome**

Sekundäre Endpunkte dieser Arbeit waren das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsspezifische Überleben (DSS), die lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC) und

das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS). Berechnet wurde jeweils die Zeit zwischen Datum der Tumorresektion und dem Eintreten des Ereignisses (Rezidiv, Fernmetastase oder Tod) oder dem letzten Kontakt mit dem lebenden Patienten oder dem letzten Untersuchungsdatum.

Das Gesamtüberleben erfasst den Zeitraum zwischen OP-Datum (histologisch definitive Diagnosestellung) und Tod-wobei zwischen verschiedenen Todesursachen unterschieden wurde (Tod aufgrund Tumorerkrankung, Tod durch Sepsis, Tod anderer Ursache) - oder dem letzten Kontakt mit dem lebenden Patienten.

Die Auswertung der Überlebensdaten wurde in Form von Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Zum Vergleich der Überlebenskurven zwischen 3D-CRT- und IMRT-Kollektiven wurde der p-Wert durch den Log-Rang-Test bestimmt. Er gehört zu den nichtparametrischen Verfahren und stellt den Standard in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche dar.

Bei einem Patienten konnte aufgrund von Lost-of-follow-up nur die Akuttoxizität ausgewertet werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika und Compliance

Es wurden insgesamt 82 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden nach Resektion eines Primärtumors behandelt. Patienten mit Rezidiven wurden aus der Arbeit ausgeschlossen. Histologisch ergab sich bei allen Patienten ein Plattenepithelkarzinom unterschiedlichen Differenzierungsgrades. Bei vier (5%) Patienten konnte trotz Bildgebung und intensiver klinischer Untersuchung (Panendoskopie) der Primärtumor nicht gefunden werden (*Carcinoma of unknown primary, CUP*).

#### 4.1.1 Lage des Primärtumors

Tumorlokalisation	Gesamtes Patientenkollektiv	
	n	Prozent [%]
Oropharynx	43	52
Hypopharynx	18	22
Larynx	8	10
Mundhöhle	5	6
NNH	4	5
CUP	4	5

Tabelle 2: Lage des Primärtumors [n=82]

#### 4.1.2 Lage des Primärtumors der einzelnen Patientenkollektive

Tumorlokalisation	3D+ DDP/5-FU	3D+ DDP	IMRT+ DDP/5-FU	IMRT+ DDP
	n [%]	n [%]	n [%]	n [%]
Oropharynx	20 [48]	4 [50]	7 [58]	12 [60]
Hypopharynx	11 [26]	3 [38]	2 [17]	2 [10]
Larynx	6 [14]	1 [13]	-	1 [5]
Mundhöhle	1 [2]	-	1 [8]	3 [15]
CUP	2 [5]	-	1 [8]	1 [5]
NNH	2 [5]	-	1 [8]	1 [5]

Tabelle 3: Lage des Primärtumors der einzelnen Patientenkollektive. Angabe der Prozent bezogen auf das jeweilige Kollektiv [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

### 4.1.3 TNM-und UICC-Klassifikation

20 Patienten (24%) hatten einen T1-Tumor, 37 Patienten (45%) einen T2-, 12 (15%) einen T3- und 9 (11%) einen T4-Tumor. Bei 4 Patienten (5%) konnte der Primarius nicht gefunden werden (CUP).

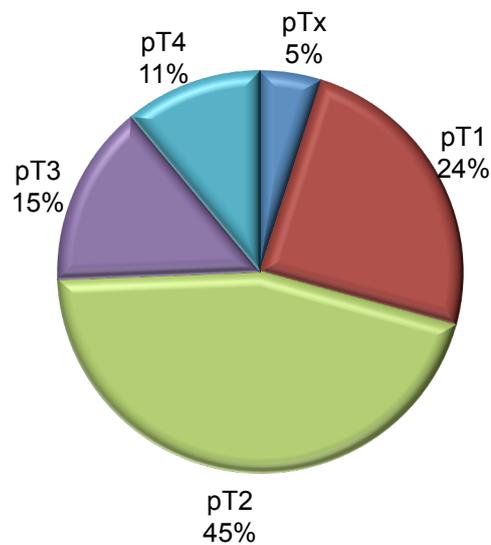


Abbildung 3: Verteilung der T-Stadien [n=82]

Bei 8 Patienten (10%) zeigte sich kein Lymphknotenbefall (pN0), 9 Patienten (11%) hatten ein pN1-Stadium, bei 6 Patienten (7%) bestand ein pN2a-, bei 44 Patienten ein pN2b-, bei 11 Patienten (14%) ein pN2c- und bei 2 Patienten (3%) ein pN3-Stadium.

Zwei Patienten haben die indizierte Neck dissection abgelehnt: bei einer Patientin bestand bildmorphologisch ein cN2c-Stadium, beim zweiten Patienten ein Stadium cN2b.

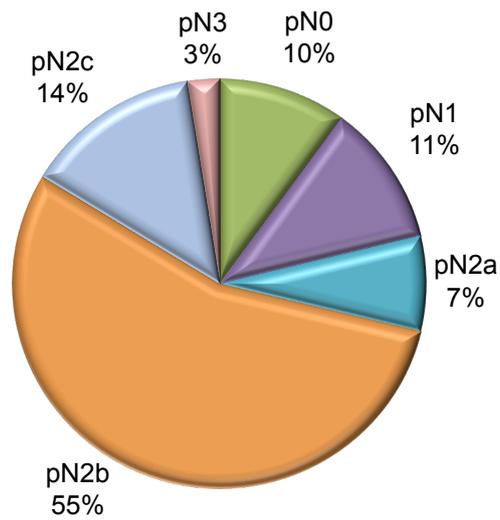


Abbildung 4: Verteilung der N-Stadien [n=80]

Histologisch hatte ein Patient (1%) ein G1-, 25 Patienten (31%) ein G2-, 51 Patienten (62%) ein G3- und 5 Patienten (6%) ein G4-Plattenepithelkarzinom.

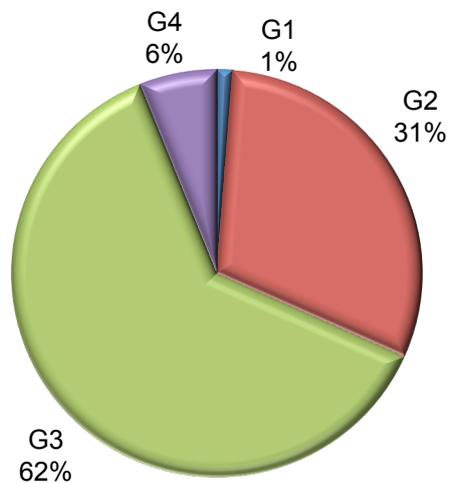


Abbildung 5: Verteilung des Differenzierungsgrades (G) [n=82]

Bei 2 Patienten (2%) bestand ein Stadium II, bei 14 Patienten (17%) ein Stadium III und bei 66 Patienten (81%) ein Stadium IVa bzw. IVb.

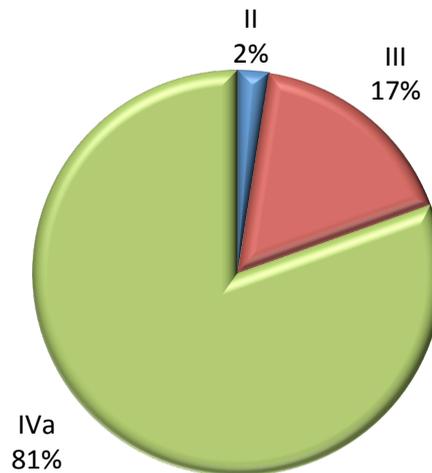


Abbildung 6: Verteilung der UICC Stadien [n=82]

Bezogen auf die einzelnen Patientenkollektive ergab sich folgende Verteilung der Stadien:

UICC-Stadium	3D+ DDP/5-FU	3D+ DDP mono	IMRT+ DDP/5-FU	IMRT+ DDP mono
	n[%]	n[%]	n[%]	n[%]
I	-	-	-	-
II	2 [4,8]	-	-	-
III	9 [21,4]	1 [12,5]	2 [16,7]	2 [10]
IV	31 [73,8]	7 [87,5]	10 [83,3]	18 [90]

Tabelle 4: Verteilung der Stadien auf die einzelnen Patientenkollektive [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-RT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

TN(M)-Klassifikation aller Patienten:

	pNx	pN0	pN1	pN2	pN2a	pN2b	pN2c	pN3
pT1	1	0	0	1	1	15	0	2
pT2	1	2	3	0	3	21	7	0
pT3	0	3	4	0	0	3	2	0
pT4	0	3	0	0	2	2	2	0
pTX	0	0	2	0	0	2	0	0

Tabelle 5: TN-Verteilung der einzelnen Patienten [n=82]. Da keine Patienten mit Organmetastasen in der Arbeit eingeschlossen wurden, wurde der Übersicht halber auf die Angabe der M-Klassifikation in der Tabelle verzichtet.

Nach der Metaanalyse von Bernier und Cooper [8] gelten Kapseldurchbruch der Lymphknotenmetastasen und RX/R1/R2-Situation als Hochrisikokriterien. Das bedeutet, dass diese Patienten ein hochgradiges Risiko haben ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Der folgenden Tabelle ist die Anzahl der Hochrisikopatienten des untersuchten Kollektivs zu entnehmen.

R-Situation	mit ECE	Ohne ECE	ECE nicht bekannt/ keine ND erfolgt
X	1	3	0
0	14	32	5
1	5	9	1
2	1	2	1

Tabelle 6: Anzahl der Patienten aus dem Gesamtkollektiv [n=82] mit Hochrisikokriterien: R-Situation und Kapseldurchbruch

## 4.2 Simultane adjuvante Radiochemotherapie

### 4.2.1 Chemotherapie

Im ersten Kollektiv (3D-CRT mit 5-FU und Cisplatin) erhielten 42 Patienten die kombinierte Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin. 37 Patienten erhielten die

gesamte Therapie von 2 Zyklen 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/d und Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d, an den Tagen d 1-5 und d 29-33 der Strahlentherapie. Bei 5 Patienten wurde (aufgrund Leukopenie oder mangelnder Compliance) nur ein Zyklus verabreicht. Bei 5 Patienten musste die Therapie abgebrochen werden (2 Patienten – kardiale Symptomatik, 3 Patienten – Nephrotoxizität, Kreatininclearance < 60 ml/min).

Im zweiten Kollektiv (3D-CRT mit Cisplatin mono) erhielten 8 Patienten Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d, d 1-5 und d 29-33. Bei 5 Patienten konnten beide Zyklen appliziert werden. Bei 3 Patienten wurde nur ein Zyklus verabreicht (mangelnde Compliance, Infektion). Bei keinem Patienten musste die Therapie abgebrochen werden.

In der dritten Gruppe (IMRT mit 5-FU und Cisplatin) erhielten 12 Patienten Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d und 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/d, d 1-5 und d 29-33. Bei keinem Patienten waren eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch nötig. Sowohl Cisplatin als auch 5-FU wurden bei allen 12 Patienten beide Male appliziert.

Das vierte Kollektiv (IMRT und Cisplatin mono) umfasste 20 Patienten, die Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d, d 1-5 und d 29-33 erhalten haben. Bei 16 Patienten wurden zwei Zyklen appliziert, bei 3 Patienten nur ein Zyklus. Aufgrund bestehender Innenohrschwerhörigkeit wurde bei einer Patientin Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> „weekly“ (insgesamt 5 Zyklen) verabreicht. Eine Dosisreduktion war bei 3 Patienten notwendig (Nephrotoxizität). Bei keinem der 20 Patienten musste die Therapie abgebrochen werden.

	<b>3D-CRT+ DDP/5-FU</b>	<b>3D-CRT+ DDP mono</b>	<b>IMRT+ DDP/5-FU</b>	<b>IMRT+ DDP mono</b>
<b>1 Zyklus: Pat. [%]</b>	5 [12]	3 [37,5]	1 [8]	3 [15]
<b>2 Zyklen: Pat. [%]</b>	37 [88]	5 [62,5]	11 [92]	16 [80]
<b>5 Zyklen: Pat. [%]</b>	-	-	-	1 [5]

**Tabelle 7:** Anzahl der applizierten Zyklen nach Kollektiv [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

Bis März 2007 wurden alle Patienten ausschließlich 3D-konformal bestrahlt. Geplant war bei allen Patienten eine postoperative Strahlentherapie bis durchschnittlich 64 Gy. 23 Patienten hatten bei RX- bzw. R1-Situation eine Dosis von 64 Gy (Mittelwert)

erhalten. 5 Patienten wurden auf Grund einer R2-Situation bis 67 Gy (Mittelwert) bestrahlt. Bei neu aufgetretenem Tumorwachstum unter Therapie erfolgte bei zwei Patienten eine hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie in Form eines „concomitant boosts“: In den ersten 3 Therapiewochen wurde einmal täglich mit 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt. Ab der 4. Woche wurde vormittags 1,8 Gy auf das Planungszielvolumen, nachmittags 1,5 Gy nur auf das Boostvolumen (ehemalige Primärtumorregion und befallene Lymphknotenregionen) appliziert, sodass eine Gesamtdosis von 69,6 Gy erzielt wurde.

Im März 2007 wurde die Tomotherapieanlage in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikum rechts der Isar der TU München in Betrieb genommen, im Januar 2008 folgte der Clinac iX-Trilogy (Firma Varian), sodass ab 2009 nahezu alle Patienten intensitätsmoduliert bestrahlt wurden.

In das Kollektiv der intensitätsmodulierten Strahlentherapie flossen auch 5 Patienten mit ein, die einen simultan integrierten Boost erhalten haben.

Bei insgesamt 4 Patienten musste die Strahlentherapie wegen stark reduzierten Allgemeinzustands, Pneumonie oder anderer Komorbiditäten (akute gastrointestinale Blutung mit Intensivpflichtigkeit) pausiert werden. Die Pause lag im Durchschnitt bei 7,75 Tagen. Ein Abbruch der Radiochemotherapie war in 5 Fällen erforderlich. Die erreichte Gesamtdosis betrug bei Abbruch 34, 26, 44, 62,1 bzw. 62 Gy.

Bei 31 Patienten erfolgte eine PEG-Anlage. 67 Patienten wurde zur Applikation der Chemotherapie ein Portsystem angelegt. Bei 22 Patienten war postoperativ die Tracheotomie mit Anlage eines Tracheostomas aufgrund der initialen Primärtumorausdehnung (Larynx- und Hypopharynxkarzinome) nötig.

### **4.3 Therapiezeit**

Die Verteilung der Gesamttherapiedauer (Datum der Operation bis zur letzten Fraktion der Strahlentherapie) ist der folgenden Grafik zu entnehmen:

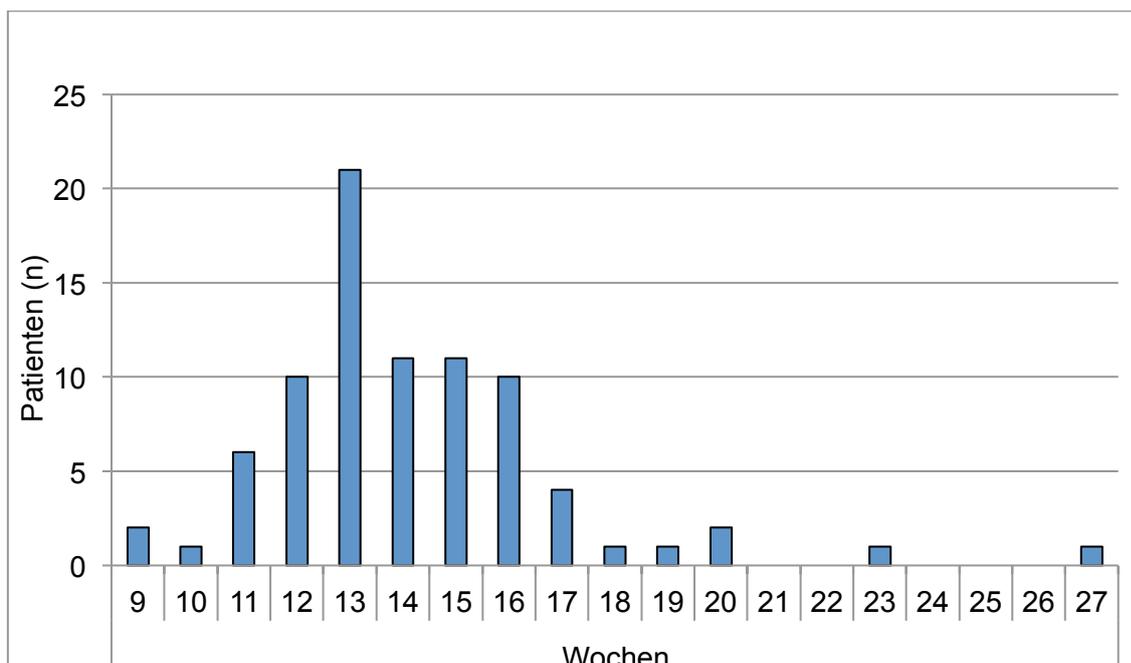


Abbildung 7: Verteilung der Gesamttherapiedauer der einzelnen Patienten in Wochen [n=82]

Die mediane Therapiedauer der Radiochemotherapie vom Tag der ersten Fraktion bis zum Tag der letzten Fraktion der Strahlentherapie lag bei 46 Tagen [16-64 Tage].

## 4.4 Performance Status und Akuttoxizität

### 4.4.1 Allgemeinzustand (Performance Status)

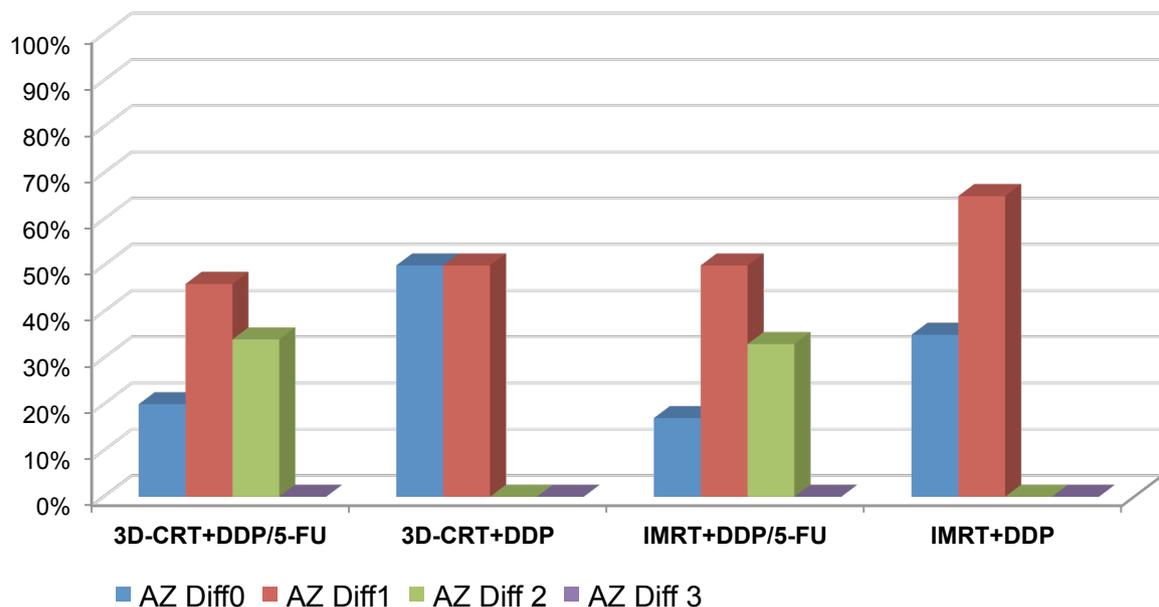
Bewertet wurde die Verschlechterung des Allgemeinzustands (AZ) unter Therapie, angegeben als Differenz zwischen Ausgangswert vor Radiochemotherapie und Wert am Ende der Therapie. Die Klassifikation (Score 0-4) erfolgte nach dem ECOG (Zubrod)-Score (Appendix III, CTC Version 2.0, Performance Status Scales).

In der Gruppe 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU verschlechterte sich bei 19 Patienten (46%) der AZ leicht (I°); 14 Patienten hatten am Ende der Therapie eine mäßige Verschlechterung (II°). 8 (20%) Patienten zeigten keine Verschlechterung des Allgemeinzustands unter Therapie.

Im zweiten Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin mono zeigten vier Patienten (50%) eine leichte Verschlechterung (I°), bei den weiteren 4 Patienten blieb der AZ im Vergleich zum Beginn der Therapie konstant.

In der dritten Gruppe IMRT mit Cisplatin/5-FU bestand bei 6 Patienten (50%) eine AZ-Minderung ersten Grades, bei 4 (33%) reduzierte sich der AZ mäßig (II°).

Im vierten Kollektiv IMRT mit Cisplatin mono zeigten 13 Patienten (65%) einen leicht verminderten AZ im Vergleich zum Beginn der Therapie; kein Patient verschlechterte sich um zwei Grade.



**Abbildung 8:** Verschlechterung des Allgemeinzustandes (AZ Diff-dargestellt ist jeweils die Differenz zum Basiswert vor Therapie) der vier Patientenkollektive unter Therapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

Alle folgenden Auswertungen beziehen sich auf die Beurteilung der maximalen akuten Toxizität unter Radiochemotherapie. Eingegangen wurde auf die mäßig bis schweren Toxizitätsgrade II° bis IV° nach CTC (Version 2.0).

#### 4.4.2 Akute Hämatotoxizität

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit Mono- oder Polychemotherapie.

Bezogen auf alle Patienten [n=82] waren 38 Patienten (46%) unter Therapie anämisch (I°-IV° nach CTC).

Bei zwei Patienten erfolgte eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten; beide erhielten eine 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU. Eine akute Anämie mit einer Toxizität II° nach CTC Version 2.0 zeigte sich in 14,6% aller Patienten. Ein Hb-Wert zwischen 7,9 und 6,5 g/dl (Anämie III°) zeigte sich nicht, während eine Anämie IV° bei 2 Patienten im Kollektiv mit 3D-CRT und Cisplatin/5-FU nachzuweisen war.

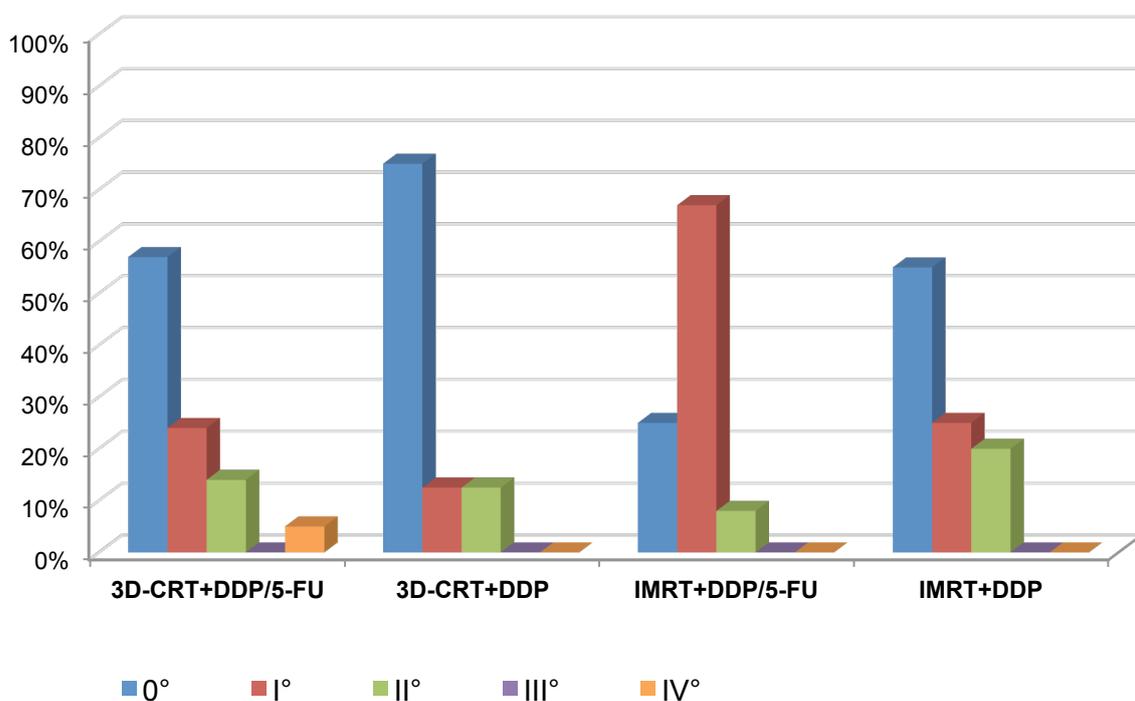


Abbildung 9: Schweregrad der Anämie der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

70 Patienten (85%) des Gesamtkollektivs [n=82] entwickelten unter Therapie eine Leukopenie. Eine Leukopenie II° bzw. III° zeigten sich in der Gruppe 3D-CRT mit

Cisplatin/5-FU bei 11 (26%) bzw. 13 Patienten (31%), in der Gruppe mit 3D-CRT und Cisplatin mono bei 6 (75%) bzw. 2 Patienten (25%), im Kollektiv mit IMRT und Cisplatin/5-FU bei 3 (25%) bzw. 6 Patienten (50%) und im vierten Kollektiv IMRT mit Cisplatin mono bei 7 (35%) bzw. 4 Patienten (20%).

Eine Leukopenie IV° entwickelten insgesamt 3 Patienten: Zwei Patienten im ersten Kollektiv (3D-CRT+Cisplatin/5-FU), wobei ein Patient im Zuge dessen an einer Sepsis nach dem ersten Zyklus Cisplatin/5-FU verstarb (erreichte Strahlendosis: 26 Gy). Der erreichte Nadir lag bei 0,18 G/L Leukozyten. Ein weiterer Patient mit einer Leukopenie IV° stammte aus dem vierten Kollektiv. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen Mono- und Polychemotherapie festgestellt werden. Insgesamt gesehen, bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Mono- und Polychemotherapie bezüglich der Leukopenie.

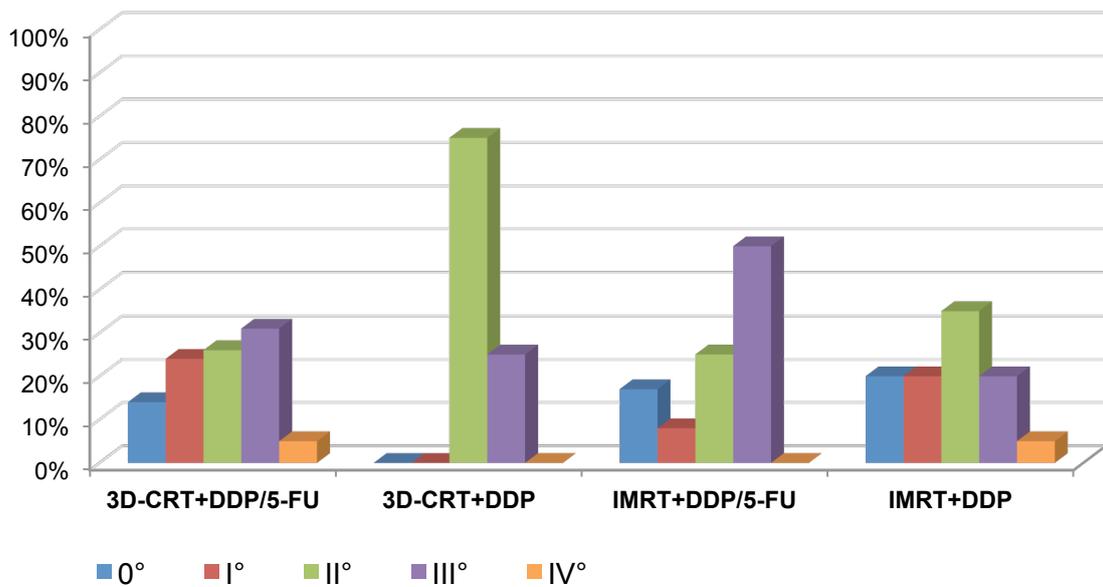


Abbildung 10: Maximale Leukopenie (Nadir) der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

Zwei Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie III°. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten war aber nicht notwendig.

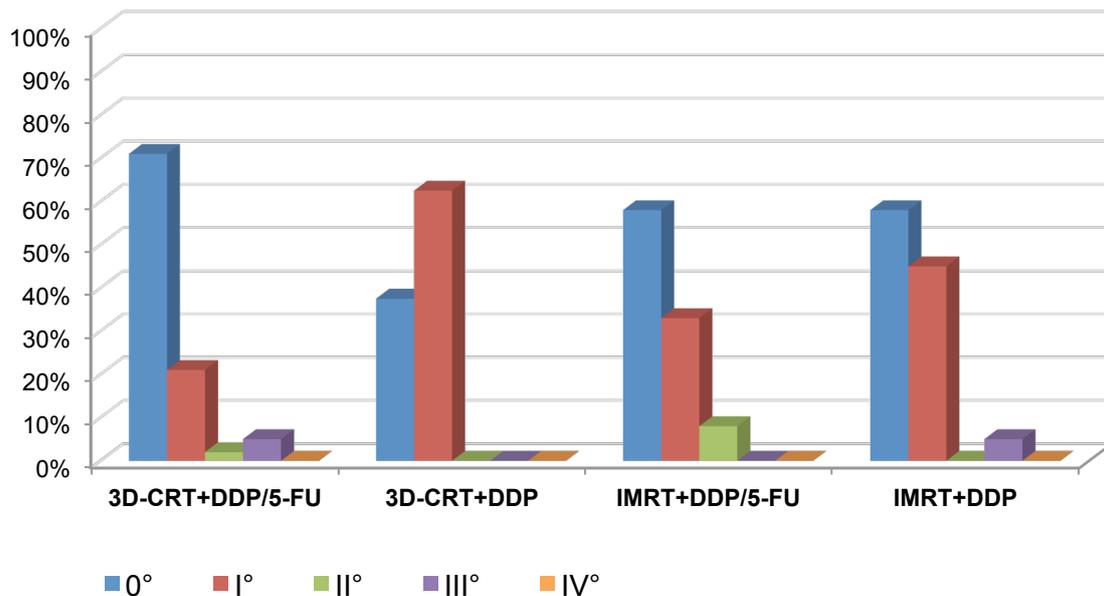


Abbildung 11: Maximale Thrombozytopenie der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.4.3 Akute Nephrotoxizität

Bei allen Patienten wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion die Kreatin clearance anhand der Cockcroft-Gault-Formel am Anfang der Therapie und vor dem zweiten Zyklus der Chemotherapie bestimmt. Während des gesamten Bestrahlungszeitraums erfolgte einmal wöchentlich die Kontrolle der Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion und des Elektrolythaushaltes. Ausgewertet wurde der maximale Kreatininwert unter Therapie. Lediglich ein Patient aus dem ersten Kollektiv zeigte am Ende der Therapie einen abnormen Kreatininanstieg: Es bestand eine Toxizität I° mit einem Kreatinin von 2,1 mg/dl.

#### 4.4.4 Akute Hauttoxizität

Ausgewertet wurde die maximale akute Hauttoxizität unter Radiochemotherapie.

Im ersten Kollektiv (3D-CRT mit Cisplatin/5-FU) konnten nur 41 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Es zeigte sich eine Radiodermatitis II° bzw. III° bei 17 Patienten (41,5%) bzw. bei 16 Patienten (39%), im zweiten Kollektiv (3D-CRT mit Cisplatin mono) bei 6 Patienten (75%) eine Radiodermatitis II°, jedoch keine III°-

Toxizität. Im Kollektiv IMRT mit Cisplatin/5-FU bestand bei 8 Patienten (67%) eine II°- und bei weiteren 2 Patienten (17%) eine III°- Radiodermatitis. Im vierten Kollektiv (IMRT mit Cisplatin mono) wiesen 11 Patienten (55%) eine II°-Toxizität, nur 3 Patienten (15%) eine III°-Toxizität der Haut auf. Eine Subanalyse verglich die 3D-konformal bestrahlten Patienten mit den IMRT-Patienten: Die Patienten die 3D-konformal bestrahlt wurden, wiesen häufiger eine III°- Toxizität auf (33% vs. 25%, n.s.).

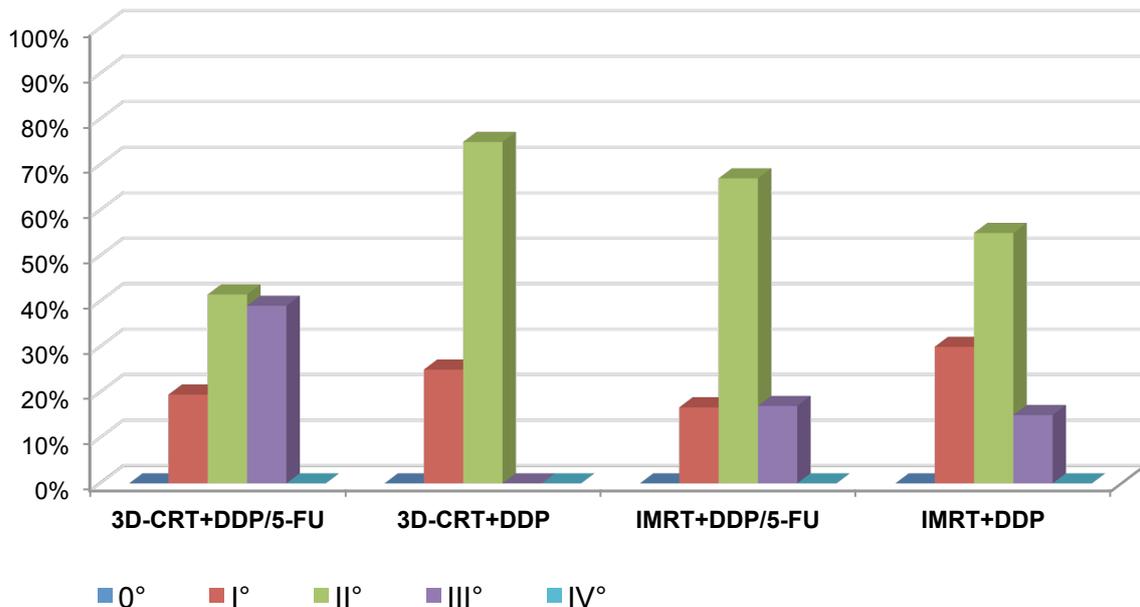


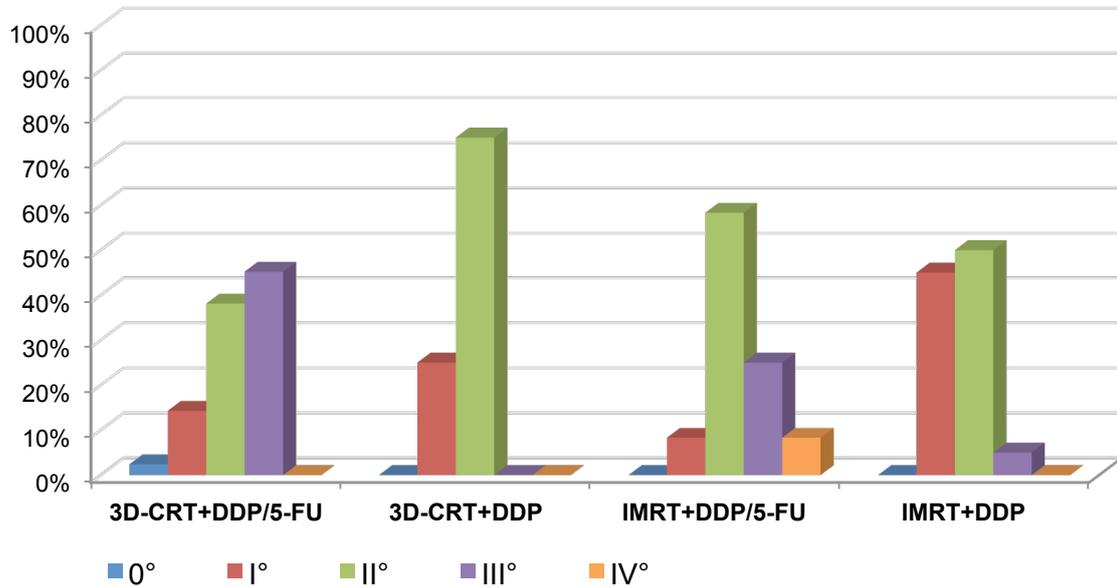
Abbildung 12: Hauttoxizität der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=41, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.4.5 Akute Mukotoxizität

Ausgewertet wurde die maximale akute Schleimhauttoxizität unter Radiochemotherapie.

In der Gruppe 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU zeigte sich eine Mukositis II° bzw. III° bei 16 Patienten (38%) bzw. bei 19 Patienten (45%), im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin mono bei 6 Patienten (75%) eine Toxizität II° der Schleimhaut, jedoch keine III°-Toxizität. Im dritten Kollektiv (IMRT+ Cisplatin/5-FU) bestand bei 7 Patienten (58%) eine Toxizität II°, bei 3 Patienten (25%) eine Toxizität III°. Im vierten Kollektiv

(IMRT+Cisplatin mono) entwickelten 10 Patienten (50%) eine Toxizität II° der Schleimhaut, nur ein Patient (5%) eine Toxizität III°.



**Abbildung 13:** Schleimhauttoxizität unter Radiochemotherapie der einzelnen Kollektive in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

Eine Subanalyse verglich wiederum die 3D-konformal bestrahlten Patienten mit den IMRT-Patienten: 38% vs. 19% der Patienten zeigten eine III° Toxizität (n.s.).

Der Einfluss von 5-FU auf die Ausprägung der Schleimhauttoxizität wurde in einer Subanalyse untersucht. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen mit 5-FU eine deutlich höhere Schleimhauttoxizität im Vergleich zur Cisplatin-Monotherapie mit beiden Bestrahlungstechniken.

Jene Patienten, bei denen eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU appliziert wurde, entwickelten eine Toxizität III° der Schleimhaut in 44% der Fälle; die Patienten, die zur Strahlentherapie eine Chemotherapie mit Cisplatin mono erhalten haben, entwickelten hingegen nur in 4% der Fälle eine Toxizität III° (p-Wert= <0,001).

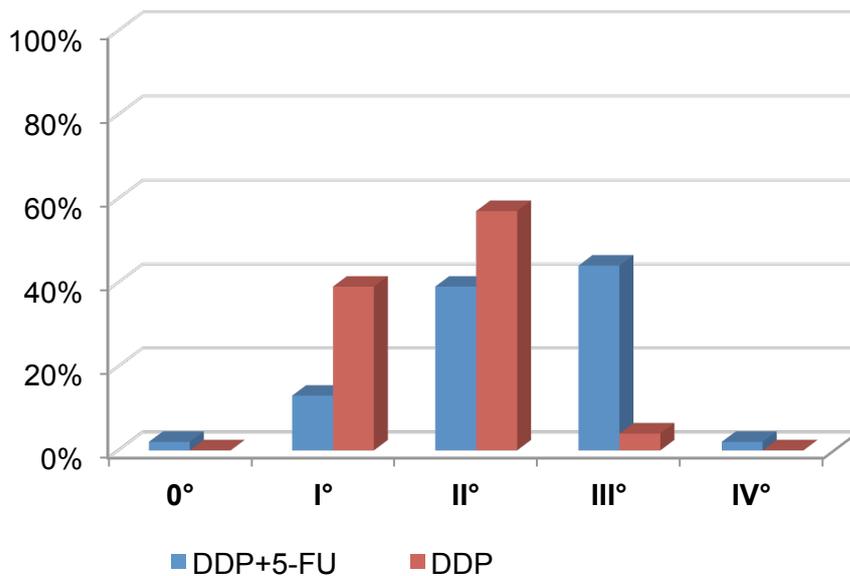


Abbildung 14: Mukositisrate im Vergleich der Gruppen mit DDP+ 5-FU [n=54] vs. DDP mono [n=28] in Prozent

### Dysphagie

Zum Vergleich mit den großen randomisierten Studien wurde auch das Auftreten einer Dysphagie im gesamten Patientenkollektiv (n=82) untersucht. Bei 28 Patienten (34%) bestand eine Dysphagie III°. Vier dieser Patienten konnten aber aufgrund von Aspirationsgefahr keine orale Kost zu sich nehmen, sodass die Einteilung nach CTC dieser vier Patienten kritisch zu betrachten ist und auf subjektiven Angaben der Patienten beruht.

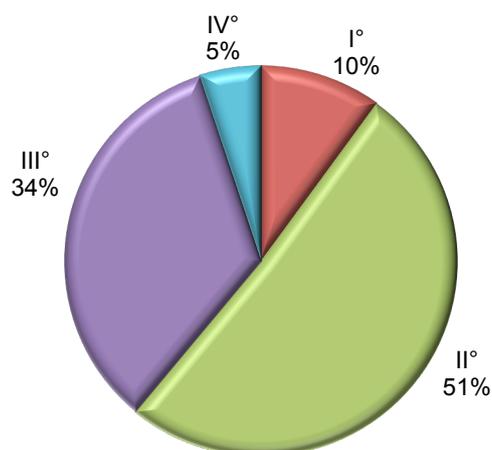


Abbildung 15: Schweregrade der Dysphagie (0°-IV°, nach CTC Version 2.0) des gesamten Patientenkollektivs in Prozent [n=82]

#### 4.4.6 Akute Speicheldrüsentoxizität

Ausgewertet wurde die maximale akute Toxizität unter Radiochemotherapie. Diese wurde an Hand der klinischen Untersuchung und den subjektiven Angaben des Patienten beurteilt.

Im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU zeigte sich eine verminderte Speicheldrüsenfunktion II° nach CTC bzw. III° bei 25 Patienten (60%) bzw. bei 13 Patienten (31%), im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin mono bei 6 (75%) bzw. 2 Patienten (25%). Im Kollektiv IMRT mit Cisplatin/5-FU bestand bei 9 Patienten (75%) eine Toxizität II° und bei 2 Patienten (17%) eine Toxizität III°. Im Kollektiv IMRT mit Cisplatin mono entwickelten 15 Patienten (75%) eine verminderte Speicheldrüsenfunktion II°, zwei Patienten (10%) eine Toxizität III°. Eine Toxizität IV° (akute Speicheldrüsennekrose) war in keiner Gruppe zu verzeichnen. Eine Subanalyse verglich die zwei 3D-Gruppen mit den beiden IMRT-Gruppen bzgl. der III°-Speicheldrüsentoxizität: 30% vs. 13% (p=0,067).

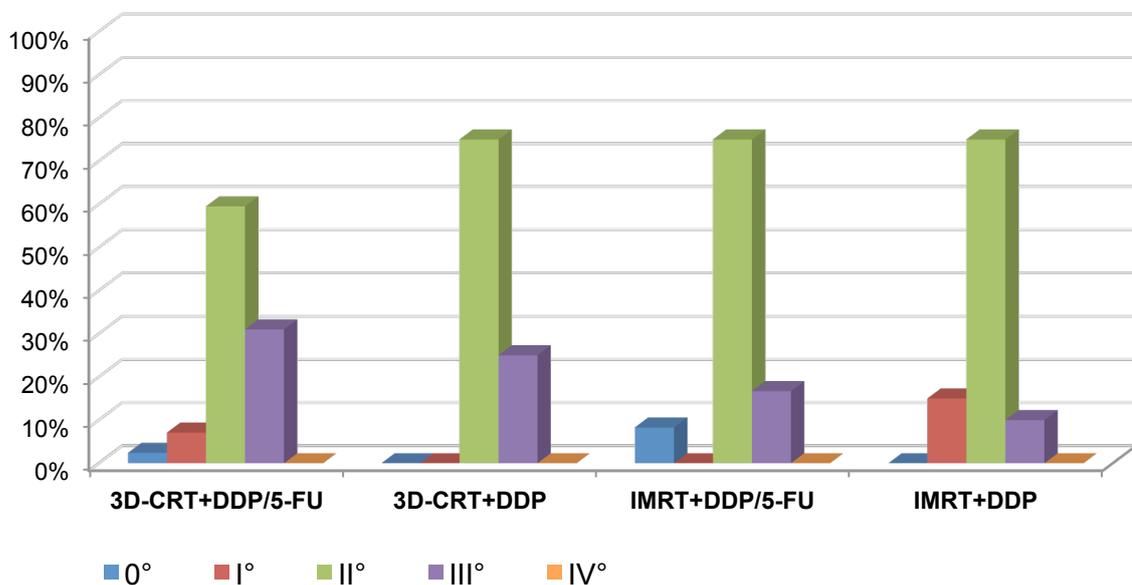


Abbildung 16: Toxizität der Speicheldrüsen der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.4.7 Akute Geschmacksveränderungen

Im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU zeigte sich ein Geschmacksverlust zweiten bzw. dritten Grades bei 10 Patienten (24%) bzw. bei 23 Patienten (55%), im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin mono bei jeweils 3 Patienten (38%). Im Kollektiv IMRT mit Cisplatin/5-FU bestand bei 3 Patienten (25%) eine Toxizität II° und bei weiteren 8 Patienten (67%) eine Toxizität III°. Im Kollektiv IMRT mit Cisplatin mono entwickelten 8 Patienten (40%) eine Toxizität II°, 11 Patienten (55%) eine Toxizität III°. Eine Toxizität IV° war in keiner Gruppe zu verzeichnen.

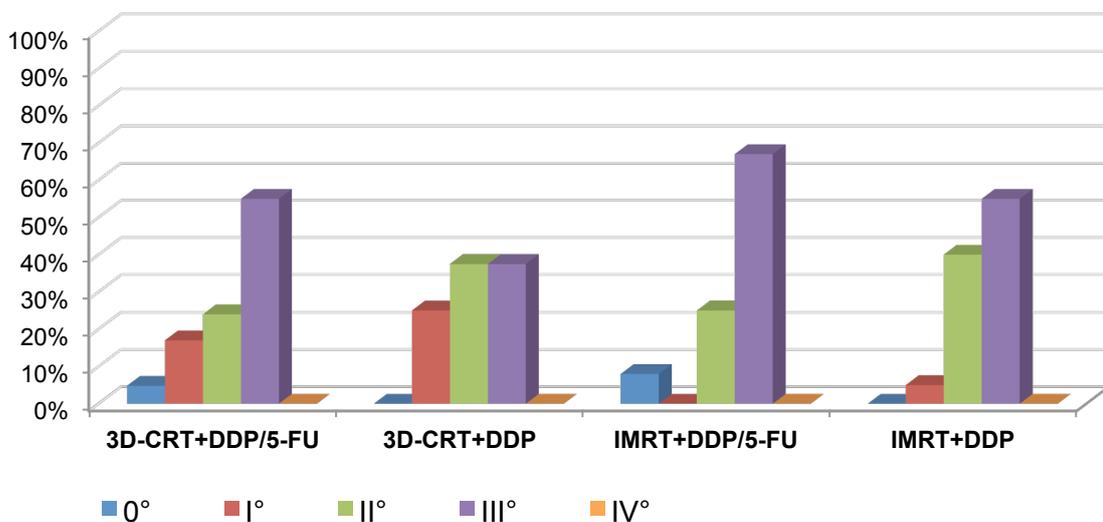


Abbildung 17: Toxizität des Geschmacks der einzelnen Kollektive unter Radiochemotherapie in Prozent [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.4.8 Kehlkopftoxizität

Eine Tracheostoma-Anlage aufgrund eines Larynxödems mit ausgeprägter Dyspnoe (Laryngitis IV° nach CTC) unter Strahlentherapie war in keinem der Fälle nötig. 22 (27%) der 82 Patienten wurden bereits vor Beginn der Strahlentherapie aufgrund einer Laryngektomie oder aufgrund postoperativ instabiler Atemwege oder anderer Extubationsschwierigkeiten mit einem Tracheostoma versorgt.

#### 4.4.9 Gewichtsverlust

Es wurde der Gewichtsverlust eines jeden Patienten unter Therapie ermittelt. Der mittlere Gewichtsverlust betrug 6,9 kg.

Gruppe	Gewichtsverlust in Kilogramm (kg)
3D-CRT und DDP/5-FU	6,4 kg
3D-CRT und DDP mono	10,8 kg
IMRT und DDP/5-FU	6,2 kg
IMRT und DDP mono	7,0 kg

Abbildung 18: Mittlerer Gewichtsverlust der einzelnen Kollektive unter Therapie [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

### 4.5 Therapieergebnisse

#### 4.5.1 Nachbeobachtungszeit

Nach Ende der Therapie wurden die Patienten zunächst 6 Wochen, dann nach 6 Monaten und schließlich einmal jährlich zur Nachsorge untersucht. Die lokale Beurteilung erfolgte engmaschig über die überweisende Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde oder die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar der TU München. Bei einem Patienten war aufgrund eines Lost of Follow-up keine Beurteilung des Therapieergebnisses möglich. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 50,1 Monate. [0,1 – 233 Monate]. Die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten betrug 54,5 Monate [3 – 233 Monate] zum Zeitpunkt der retrospektiven Erhebung (31.01.2010).

## 4.5.2 Gesamtüberleben

Bis zum 31.01.2010 waren insgesamt 22 Patienten verstorben: 17 Patienten des ersten Kollektivs (3D-CRT mit Cisplatin/5-FU), 2 des zweiten Kollektivs (3D-CRT mit Cisplatin mono), ein Patient des dritten (IMRT mit Cisplatin/5-FU) und 2 Patienten des vierten Kollektivs (IMRT mit Cisplatin mono).

In der Gruppe 3D-CRT mit Cisplatin /5-FU lebten nach 2 Jahren bzw. 3 Jahren noch 76% bzw. 66%, in der Gruppe 3D-CRT mit Cisplatin mono 87% bzw. 58%, in der Gruppe IMRT mit Cisplatin/5-FU lebten nach 2 Jahren 92%; das geschätzte 3-Jahres-Überleben lag ebenfalls bei 92%. In der Gruppe IMRT mit Cisplatin mono lag das 2-Jahres-Überleben bei 82%, ebenso das geschätzte 3- Jahres-Überleben. In einer Subanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit 3D-CRT und IMRT.

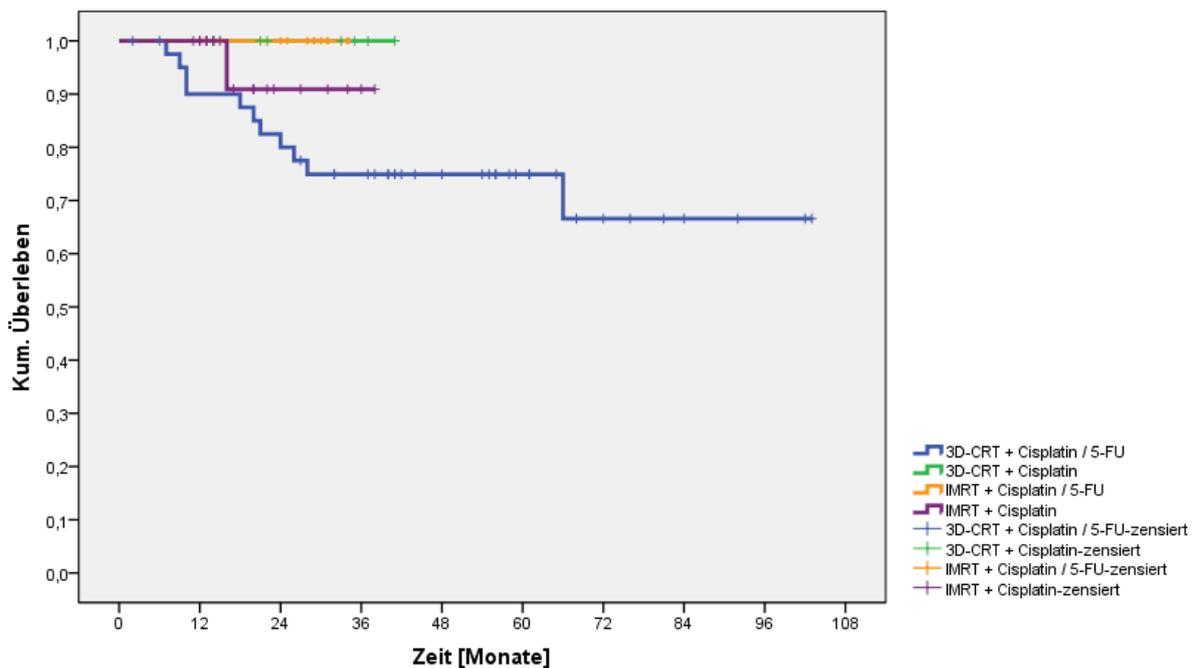


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Abschätzung des Gesamtüberlebens [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

### 4.5.3 Lokale und lokoregionäre Kontrolle

Insgesamt bestand bei 17 Patienten ein Lokalrezidiv im Sinne eines Rezidivs im Bereich der Primärtumorregion oder lokoregionär als Lymphknoten- bzw. Weichteilmetastase. Davon waren 13 Patienten im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin/5-FU, ein Patient im Kollektiv 3D-CRT mit Cisplatin mono, ein Patient im IMRT + Cisplatin/5-FU-Kollektiv und 2 Patienten im IMRT+ Cisplatin mono-Kollektiv betroffen. Die lokoregionäre Kontrolle lag nach 2 bzw. 3 Jahren im ersten Kollektiv (3D-CRT+Cisplatin/5-FU) bei 72,5%, nach 5 Jahren bei 67%. In der zweiten Gruppe (3D-CRT+ Cisplatin mono) bei 87%, in der dritten Gruppe (IMRT+Cisplatin/5-FU) bei 90% und in der vierten Gruppe (IMRT+Cisplatin mono) ebenfalls bei 90%. In einer Subanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit 3D-CRT und IMRT.

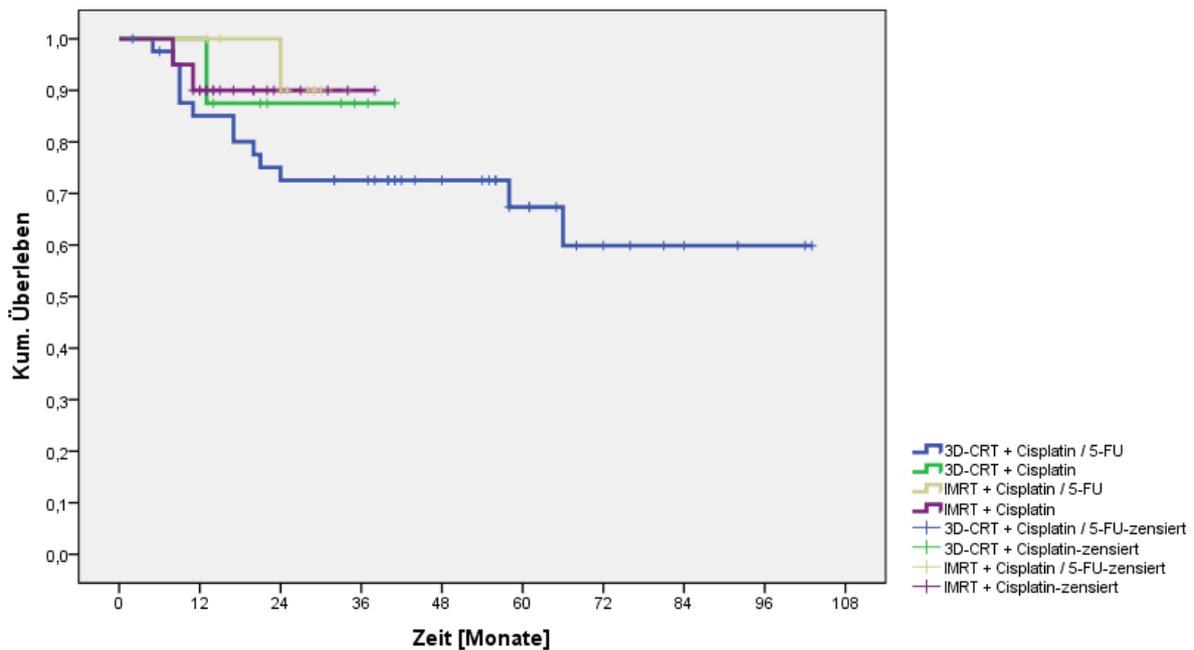


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Abschätzung der lokoregionären Kontrolle [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.5.4 Krankheitsspezifisches Überleben

12 Patienten verstarben an der Tumorerkrankung. 11 Patienten im Kollektiv 3D-CRT+ Cisplatin/5-FU, ein Patient in der Gruppe IMRT +Cisplatin mono. Das krankheitsspezifische Überleben lag nach 2 bzw. 3 Jahren in der ersten Gruppe (3D-CRT+ Cisplatin/5-FU) bei 80% bzw. 75%. In der zweiten (3D-CRT +Cisplatin mono) und dritten Gruppe (IMRT+ Cisplatin/5-FU) lag das krankheitsspezifische Überleben bei 100% und in der vierten Gruppe (IMRT + Cisplatin mono) bei 90%. In einer Subanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit 3D-CRT und IMRT.

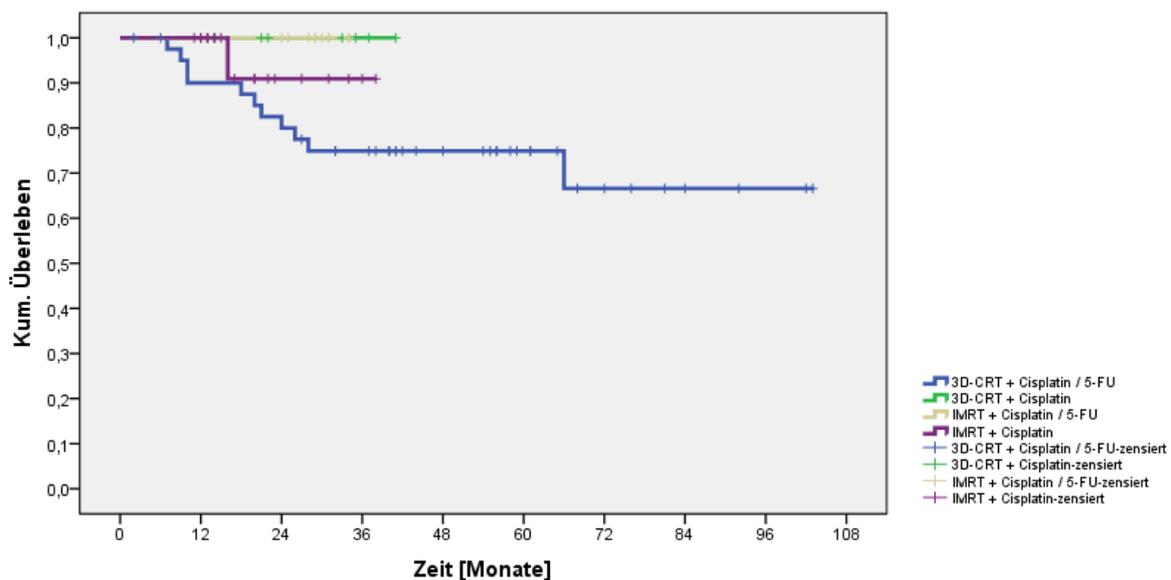


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Abschätzung des krankheitsspezifischen Überlebens [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

#### 4.5.5 Metastasenfreies Überleben

Bei 9 Patienten des Gesamtkollektivs kam es im Verlauf zu einer Metastasierung. Davon waren 7 Patienten der ersten Gruppe (3D-CRT+Cisplatin/5-FU) und 2 Patienten der vierten Gruppe (IMRT+Cisplatin mono) betroffen. Im Verlauf zeigte sich bei sieben Patienten ein multipler Organ- bzw. Lymphknotenbefall. Das

metastasenfreie Überleben betrug in der ersten Gruppe nach 2 bzw. 3 Jahren 80%, in der vierten Gruppe 76%.

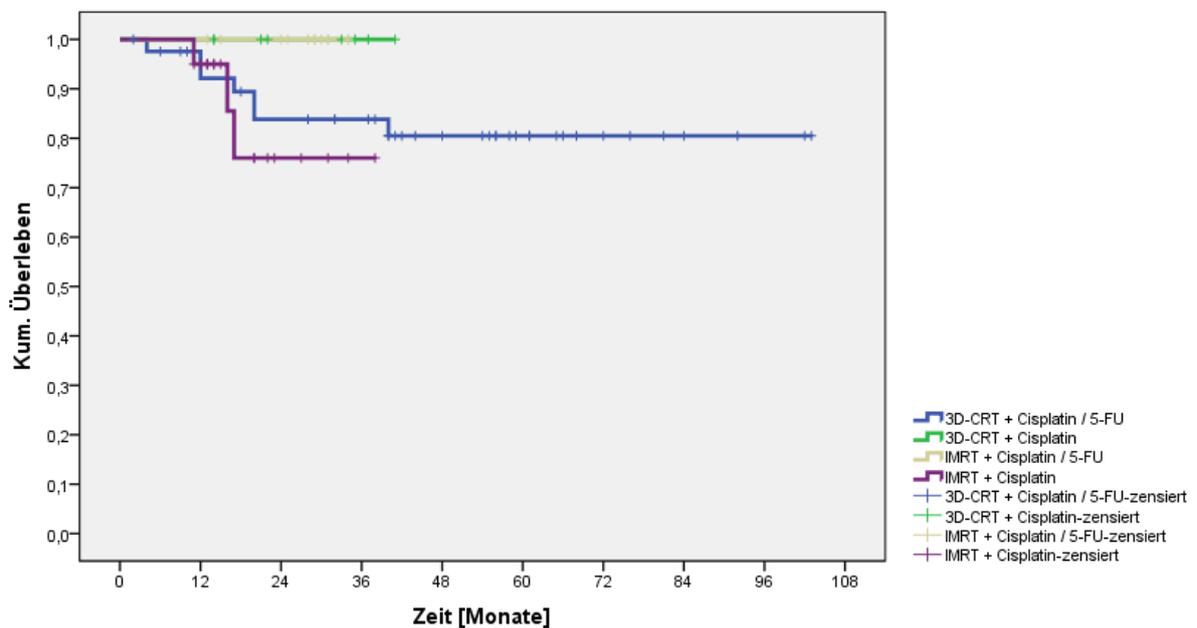


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Abschätzung des fernmetastasenfreien Überlebens [3D-CRT+DDP/5-FU n=42, 3D-CRT+DDP mono n=8, IMRT+DDP/5-FU n=12, IMRT+DDP mono n=20]

Lungenfiliae bestanden bei vier Patienten, ossäre Filiae bei fünf Patienten, hepatische Filiae zeigten sich in drei Fällen. Hirnmetastasen entwickelten sich bei zwei Patienten. Fünf Patienten hatten Lymphknotenfiliae. Ein Patient zeigte eine Pleurametastasierung und ein weiterer eine peritoneale Aussaat.

## **5 Diskussion**

Nach Resektion eines lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumors stellen lokale und regionale Rezidive mit 50% die häufigste Todesursache bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor dar [59]. Eine postoperative Strahlentherapie verbessert zwar das Therapieoutcome, aber trotzdem liegt das 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überleben mit einer postoperativen Strahlentherapie bei weniger als 50%. Eine adjuvante Radiochemotherapie kann hingegen bei lokal fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben signifikant verbessern. In der RTOG 8824-Studie, einer nicht-randomisierten Phase II-Studie, konnte gezeigt werden, dass eine verbesserte lokale und lokoregionäre Kontrolle bei Hochrisiko-Patienten (extrakapsuläres Wachstum, Resektionsstatus) durch die adjuvante simultane Radiochemotherapie erzielt werden kann [4].

Den überzeugenden Beweis lieferten schließlich die Daten von drei großen randomisierten Studien [10, 20, 34], die eine alleinige postoperative Strahlentherapie mit einer kombinierten platinbasierten Radiochemotherapie verglichen hatten. Auch an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der TU München wurde bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt.

In die Analyse dieser Arbeit wurden retrospektiv 82 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor eingeschlossen, die an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der TU München zwischen 10/2000 und 10/2009 mit einer postoperativen Radiochemotherapie behandelt wurden. Ausgewertet wurden in einer retrospektiven Analyse: die Akuttoxizität, die lokoregionäre Kontrolle, das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben und das metastasenfremie Überleben.

Ziel der Untersuchung war eine Standortbestimmung des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu den publizierten Studien (RTOG, EORTC und ARO) bezüglich Toxizität und Effektivität der Therapie. Parallel sollte untersucht werden, wie unterschiedliche Bestrahlungstechniken und Chemotherapieregimes das Therapieoutcome beeinflussen.

## **5.1 Patientencharakteristik**

### **5.1.1 Geschlechtsverteilung**

Bei der retrospektiven Auswertung von 82 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oro-, Hypopharynx, des Larynx, der Mundhöhle und der Nasennebenhöhlen, fällt auf, dass der Anteil der Männer rund drei Viertel des Patientenkollektivs bildet. Das deckt sich mit den Angaben des Robert-Koch-Institutes der Erkrankungsfälle im Jahre 2006 (Anteil der Männer 73% und der Anteil der Frauen 27%). In den großen Studien von Cooper und Bernier war der Unterschied in der Geschlechtsverteilung noch deutlicher mit rund 90% männlichen und rund 10% weiblichen Patienten.

### **5.1.2 Altersverteilung**

Der Altersdurchschnitt bei unserem Gesamtkollektiv ist mit 57 Jahren nur gering abweichend von den Angaben des Robert-Koch-Institutes (Altersgipfel Männer: 60 Jahre und Frauen: 64 Jahre).

### **5.1.3 Risikofaktoren**

Mindestens 75% der diagnostizierten Kopf-Hals-Tumore in Europa, den USA und anderen Industrieländern liegt eine Kombination von Nikotin- und Alkoholkonsum zu Grunde [11]. In unserem Kollektiv waren rund 60% der Patienten Raucher, rund 60% gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an, wobei retrospektiv nicht mehr eruiert werden konnte, ob es sich um einen regelmäßigen Konsum im Sinne einer Alkoholsucherkrankung oder um einen gelegentlichen Konsum handelte. Sowohl bezüglich des Nikotin- als auch Alkoholkonsums mag die gesellschaftliche Akzeptanz die subjektive Antwort der Patienten beeinflusst haben, sodass anzunehmen ist, dass diese Fragen von den Patienten nicht immer wahrheitsgetreu beantwortet wurden.

#### **5.1.4 TNM-Klassifikation**

In der vorliegenden Arbeit sind bei der Auswertung deutlich häufiger T1-Tumore (25%) und T2-Tumore (46%) vorgekommen als T3-/T4-Tumore (15 bzw. 11%). In der EORTC 22931-Studie betrug die prozentuale Häufigkeit von T1-/T2-/T3- und T4-Tumoren 8 / 25 / 28 und 39%. Die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie kommt bei diesen „kleinen“ Kopf-Hals-Tumoren in unserer Arbeit auf Grund des Vorliegens von Riskofaktoren zustande. Nahezu 50% der T1- und T2-Tumore waren Oropharynxkarzinome. Bei 100% (T1) bzw. 95% (T2) bestand postoperativ eine N+-Situation und bei allen Patienten ein Stadium III bzw. IV nach UICC, das die Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie analog den Einschlusskriterien der ARO-Studie rechtfertigte (davon handelte es sich bei 41 Patienten um eine R+ und/oder ECE-Situation). Dieses Ergebnis bestätigt die Tatsache, dass Oropharynxkarzinome häufig mit einer lymphogenen Aussaat verbunden sind, auch solche mit „kleinem“ T-Stadium. So liegt je nach Lokalisation bei den T2-Tumoren eine Lymphknotenmetastasierung zwischen 40 und 70% bereits bei Erstdiagnose vor [39]. Ähnliche Ergebnisse bestehen in dieser Arbeit sowohl für Hypopharynx- als auch Larynxkarzinome.

#### **5.2 Indikationen zur postoperativen Radiochemotherapie**

Komplett resezierte Tumore (R0) in den Stadien I/II ohne Vorliegen von Risikofaktoren werden nicht adjuvant behandelt [54].

Die meisten Kopf-Hals-Tumoren werden in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Operable Tumore in den Stadien III und IV bedürfen einer kombinierten Therapie aus Operation und Radio(chemo)therapie. Ein ausreichender Sicherheitssaum ist mitunter operativ nicht realisierbar, sodass eine adjuvante/additive Strahlentherapie angeschlossen werden muss. Dennoch zeigt die Datenlage trotz eines multimodalen Therapiekonzepts aus Chirurgie und Strahlentherapie ernüchternde Therapieergebnisse. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren bei ca. 17-40% [10, 13, 14, 47]. In der folgenden Tabelle werden die Daten wichtiger Studien aufgezeigt, in denen das Therapieoutcome von alleiniger postoperativer Strahlentherapie vs. sequentieller bzw. simultaner Radiochemotherapie verglichen wurde:

	OS		LRF		DFS	
	RCT	RT	RCT	RT	RCT	RT
Bachaud et al. [7] 5y	36%	13%	23%	41%	45%	23%
RTOG 88-24 [4] 3y	47%	42%	20%	36%	43% (NED survival)	
RTOG Intergroup 0034 [50] 4y	48%	44%	29%	26%	46%	38%
EORTC 22391 [10] 5y	53%	40%	18%	31%	47%	36%
RTOG 9501 [20] 2y	56%	47%	18%	28%	47%	36%

**Tabelle 8: Therapieergebnisse postoperative Strahlentherapie vs. Radiochemotherapie (NED: no evidence of disease)**

Für jeden Patienten bedarf es einer individuellen Therapieentscheidung auf der Basis des Tumorstadiums und individueller Risikofaktoren. In zwei Metaanalysen wurden von Cooper und Bernier [8, 9] und von Langendijk [49] Risikogruppierungen für die Unterteilung in „Intermediate-risk- oder High-risk- oder Very-High-risk Patienten“ herausgearbeitet. Aus folgender Tabelle ist die Einteilung der Patienten in Risikogruppen und deren Unterschiede im Therapieoutcome zu entnehmen.

	Langendijk et al. [49]			RTOG 9501 [20]	EORTC 22391 [10]
	Intermediate risk	High risk	Very high risk		
<b>Definition</b>	R0, kein ECE	T1, T2, T4 mit „close margin“ oder R1; 1 LK-Metastase mit ECE	T3 mit close margin oder R1, multiple LK-Metastasen mit ECE, pN3	> 2 LK+, ECE, R1	ECE, R1, perineural, L1, V1
<b>5yDMFS</b>	92%	80%	68%	-	-
<b>5yOS</b>	67%	50%	36%	64%(2y)	53%

<b>5yLRC</b>	92%	78%	58%	82% (2y)	82%
<b>5yDSS</b>	88%	69%	51%	-	-
<b>5yDFS</b>	65%	47%	32%	55% (2y)	47%

**Tabelle 9: Einteilung der Patienten in Risikogruppen mit dem entsprechenden Therapieoutcome der Therapiearme nach Radiochemotherapie**

In die vorliegende Arbeit wurden 2 Patienten mit einem Stadium II eingeschlossen, die neben der Tumorresektion eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten haben. Die postoperative Radiochemotherapie war, angelehnt an die Daten von Bernier und Cooper, indiziert: in einem Fall bei R1-Situation, im anderen Fall bei knappen Resektionsrand (minimaler Sicherheitsabstand von < 1 mm).

<b>Patient</b>	<b>TNM</b>	<b>Grading</b>	<b>R-Status</b>	<b>UICC-Stadium</b>
1	pT2 pN0(0/15) cM0	2	R0 ≤1mm	II
2	pT2 pN0(0/16) cM0	2	R1	II

**Tabelle 10: Patienten mit pT2-Tumor und Hochrisikosituation**

### **5.2.1 Chemotherapie**

Im Jahr 2004 wurden unabhängig voneinander zwei randomisierte Studien publiziert, bei denen die Rolle der begleitenden Chemotherapie während Strahlentherapie bei postoperativen Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren evaluiert wurde. Zwei Jahre später verglichen Fietkau et al. [34] eine postoperative Radiochemotherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie. An diesen drei Studien orientierte sich das therapeutische Vorgehen an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der TU München bei Kopf-Hals-Tumoren in der postoperativen Situation, sodass die Daten kurz tabellarisch aufgeführt werden:

Studie	Pat. (n)	RT-Dosis (Gy)	Chemotherapie	OS	LRF	DFS
<b>EORTC 22931</b> [10] 5y	RCT:167	66	DDP 100 mg/m <sup>2</sup> , d1,22,43	53%	18%	47%
	RT: 167	66	-	40%	31%	36%
<b>RTOG 9501</b> [20] 2y	RCT: 228	66	DDP 100 mg/m <sup>2</sup> , d1,22,43	64%	18%	54%
	RT: 231	66	-	57%	28%	45%
<b>ARO 96-3</b> [34] 5y	RCT:226	66	DDP 20 mg/m <sup>2</sup> + 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> d1-5, d 29-33	58%	12%	-
	RT: 214	66	-	48%	22%	-

Tabelle 11: Studiendesign und Therapieoutcome (OS, LRF, DFS) der Studien EORTC 22931, RTOG 9501 und ARO 96-3

Im postoperativen adjuvanten bzw. additiven Ansatz, orientierten wir uns an dem Studienprotokoll der Studie ARO- 96-3 [34]. Seit 2007 wird an der Klinik bei empfohlener Chemotherapie ausschließlich Cisplatin als Monotherapie appliziert. Bestätigt wurde das Vorgehen unserer Klinik durch die MACH-NC- Metaanalyse [55]. Diese Metaanalyse verglich lokale Therapieverfahren (Chirurgie bzw. Strahlentherapie) mit einer Kombination aus lokaler Therapie und Chemotherapie. Dabei konnte bei kombinierter Therapie mit einer Chemotherapie ein absoluter Benefit von 4,5% nach 5 Jahren gezeigt werden. Als günstigste Kombination hat sich die simultane Applikation der Chemotherapie zur Strahlentherapie herauskristallisiert.

In der Metaanalyse von Pignon und Bourhis wurden unterschiedliche Chemotherapieschemata (Cisplatin/ 5-FU/Bleomycin/ Carboplatin/ Mitomycin C/ Cyclophosphamid/ Vincristin/ Porfyromycin/ Folinsäure) untersucht. Zum einen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Mono- (HR= 0,86) und Polychemotherapie (HR= 0,77) bezüglich des Therapieoutcomes festgestellt werden, zum anderen hat sich Cisplatin als effektivste Substanz erwiesen. Auch an unserer Klinik gilt Cisplatin als die First-line-Chemotherapie in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. In den Jahren vor 2007 wurde an unserer Klinik Cisplatin mit 5-FU analog dem ARO-96-3-Protokoll kombiniert. Basierend auf den Daten der genannten

Metaanalyse wurde ab 2007 auf 5-FU verzichtet. Allerdings wurde in der Metaanalyse von Bourhis das Ausmaß der Toxizität bei den unterschiedlichen Chemotherapieschemata nicht untersucht.

Eine nicht-randomisierte Studie [64] verglich zwei cisplatinbasierte Regimes in einer Serie von 128 Patienten mit nicht resektablen Kopf-Hals-Tumor. Die Chemotherapie bestand aus zwei Kursen Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup>/d, d1-5, d 29-33) oder zwei Kursen Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup>/d, d1-5, d 29-33) und 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>/d, d1-5, d 29-33). Es zeigte sich eine deutlich höhere Grad-III- Haut- und Schleimhaut-Toxizität im Cisplatin/5-FU-Kollektiv als im Cisplatin-Monotherapie-Kollektiv (46% vs. 70%). Auch in unserer Arbeit zeigte sich ein Unterschied in der Akuttoxizität zwischen den Gruppen mit Cisplatin Monotherapie und der kombinierten Chemotherapie Cisplatin/5-FU. Das letztgenannte Regime war insbesondere mit höheren Raten an Mukositis III° (44% vs. 4%) und akuter Hauttoxizität (40% vs.11%) assoziiert. In der Arbeit von Tribius et al. [64] wurde gezeigt, dass der Effekt der Chemotherapie auf das Überleben bei älteren Patienten (> 70 Jahre) abnimmt (p=0,003). In unserer Arbeit sind nur 3 der Patienten über 70 Jahre alt, sodass keine Aussage über die Wirksamkeit der Radiochemotherapie bei dieser Patientengruppe gemacht werden kann. Das Alter spielt bei der Entscheidung der Durchführung einer Radiochemotherapie an unserer Klinik eine entscheidende Rolle. Bei Patienten über 70 Jahren ist vor allem die Komorbidität ein limitierender Faktor für die Durchführung einer kombinierten Therapie. Die Metaanalyse von Bourhis ergab außerdem keinen Überlebensvorteil bei Patienten über 70 Jahre durch eine Radiochemotherapie. Dieses Ergebnis ist jedoch kritisch zu betrachten, da ältere Patienten gehäuft an anderen Ursachen als ihrer Tumorerkrankung versterben (Dilutionseffekt). Ein verstärkter Benefit der kombinierten Therapie in Abhängigkeit von Patientencharakteristika wie Geschlecht, Allgemeinzustand, Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Tumorsitz hat sich nicht bestätigt [55].

### **5.2.1.1 Toxizität**

Wie in randomisierten Studien evaluiert, erhöht eine simultane Chemotherapie durch toxische Wirkung an Normalgeweben das Risiko akuter Nebenwirkungen. Folgende

Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung von akuten Nebenwirkungen III° und IV° bei Studien mit kombinierter Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen.

Studie	Pat. (n)	Adj. RCT	RT-Dosis (Gy)	Chemotherapie	Akuttoxizität III/IV°
<b>Bernier et al. [10]</b>	167	RT vs. RCT	66	DDP 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 22, 43	21% vs. 41%
<b>Cooper et al. [20]</b>	206	RT vs. RCT	66	DDP 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 22, 43	34% vs. 77%
<b>Bachaud et al. [7]</b>	39	RT vs. RCT	65-70	DDP 50 mg/m <sup>2</sup> , weekly	18% vs. 41%
<b>Fietkau et al. [34]</b>	440	RT vs. RCT	64	DDP 20mg/m <sup>2</sup> /d, 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> /d, d1-5+ d29-33	Mukositis III°: 12,6% vs. 20,8%
<b>MRI</b>	82	Adj. RCT mit DDP/5-FU vs. adj. RCT mit DDP mono	64	DDP 20 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> /d, d1-5+d29-33	Mukositis III°: DDP+ 5-FU:44% DDP mono:4%

**Tabelle 12: Akuttoxizität unterschiedlicher Studien mit adjuvanter Radiochemotherapie (MRI: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)**

Insbesondere im Kopf-Hals-Bereich ist dies mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Angestrebt werden soll eine kumulative Cisplatinosis von wenigstens 200 mg/m<sup>2</sup> während des gesamten Bestrahlungszeitraums [61].

In Abhängigkeit von der Dosis ist bei Applikation von Cisplatin mit einer erhöhten Nephro-, Neuro- und Ototoxizität und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen. Bei erwachsenen Patienten, wie in unserer Arbeit, ist vor allem auf die Nephrotoxizität zu achten. Durch intratubuläre Cisplatinkonzentration und Dauer der Cisplatinexposition kann es durch Summationseffekt zu einer tubulären Nephrotoxizität kommen. So entwickeln ungefähr 25% der Patienten, die einmalig Cisplatin erhalten haben, bereits eine reversible Azotämie [21]. Das optimale Schema der kombinierten Therapie zur Verminderung der Akut- bzw. Spättoxizität ohne Einschränkung der Effektivität ist schwierig festzulegen. Gängige Therapieregimes sind die Gabe von Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 22 und 43 der Strahlentherapie [10, 20, 56], wobei wohl aufgrund der hohen Einzeldosis und der damit verbundenen hohen Akuttoxizität nur bei 49-61% alle drei Zyklen

verabreicht werden konnten. Al-Sarraf et al. [4] berichteten in 20% der Fälle von schwerer Toxizität, in 12% von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei Patienten, die eine postoperative Radiochemotherapie mit 60 Gy plus 3 Zyklen Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> erhalten haben. Durch Splitting der Cisplatinosis, z.B. durch Applikation von Cisplatin 40-50mg/m<sup>2</sup> wöchentlich unter Strahlentherapie [7, 35] oder 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an den Tagen 1 bis 5 und 29 bis 33 der Strahlentherapie, wahlweise in Kombination mit 5-FU [1, 2, 34, 56] konnte eine Verminderung der Akuttoxizität erreicht werden. In unserer Arbeit wurde eine Patientin aufgrund prätherapeutisch festgestellter Hypakusis mit Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich behandelt, um eine iatrogen bedingte Verschlechterung des Gehörs zu vermeiden. In mehreren Studien wurde aufgezeigt, dass die Cisplatin induzierte Ototoxizität eine Dosisabhängigkeit zeigt, mit erhöhtem Risiko bezogen auf die kumulative Dosis. Gesplittet scheint Cisplatin weniger ototoxisch zu wirken [5]. In der nichtrandomisierten Studie von Rades et al. [56] wurde eine Radiochemotherapie mit Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> in 3 Zyklen versus 2 Zyklen Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 +29-33 /5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/d1-5+29-33 verglichen. Die Toxizität Grad III-IV (wie Nephrotoxizität, Ototoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Hämatotoxizität, therapiebedingte Todesfälle aufgrund Neutropenie) lag im hochdosierten Cisplatin-Arm bei 59% versus 21% im Arm B. Radiogenbedingte Akuttoxizitäten wie Mukositis, Dermatitis und Xerostomie unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Auch eine low-dose Chemotherapie mit Cisplatin 6 mg/m<sup>2</sup> täglich zur Strahlentherapie [45, 67] zeigte nur eine geringe Häufigkeit von Grad III-Toxizitäten, z.B. bestand eine Mucositis in 13 bis 22% bzw. Ösophagitis in 3 bis 22% der Fälle. Bei hochdosierten Schemata mit 100 mg/m<sup>2</sup>/d (an den Tagen 1, 22 und 43), wie etwa bei Bernier et al., konnte von den drei Zyklen der dritte Zyklus nur bei 49% der Patienten appliziert werden, was wiederum für eine hohe Toxizität bei hoher Einzeldosis spricht.

Diesen Ergebnissen folgend, wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der TU München die Chemotherapie gesplittet appliziert: 100 mg Cisplatin in der Woche 1 und 5, aufgeteilt auf 5 Tage mit einer Einzeldosis/Tag von 20 mg. Bei den kombinierten Schemata, orientierend am Protokoll von Fietkau et al. (ARO 96-3), wurde zusätzlich 5-FU an den Tagen 1 bis 5 und 29 bis 33 mit einer mittleren Dosis von 600 mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich als Dauerinfusion verabreicht. Bei gesplitteter Cisplatin-Gabe zeigten Rades et al. keinen signifikanten Anstieg der

Akuttoxizität trotz Hinzugabe von 5-FU, verglichen mit der hochdosierten Cisplatin-Gruppe. Wird hingegen eine Cisplatin- Monotherapie (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 +29-33) mit einer Kombination aus Cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5+29-33) und 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>/d1-5 +29-33) verglichen [64], zeigt sich sehr wohl ein Unterschied in der Akuttoxizität. So auch in unserer Arbeit, unabhängig davon, ob 3D-konformal oder intensitätsmoduliert bestrahlt wurde: Patienten, die eine 3D-konformale Strahlentherapie erhalten haben, wiesen eine Mukositis III° bei 45% in der Polychemotherapie-Gruppe und 0% in der Cisplatin Monotherapie-Gruppe (unter Berücksichtigung, dass in der letztgenannten Gruppe nur 8 Patienten eingeschlossen werden konnten!) auf. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in den IMRT-Gruppen: Im Polychemotherapiearm bestand eine Mukositisrate von 25% vs. 5% im Arm mit alleiniger Cisplatingabe. Ähnliche Daten betrafen auch die Haut und die Speicheldrüsenfunktion.

In dieser Arbeit wird nur auf die akuten Nebenwirkungen unter Radiochemotherapie eingegangen. Die obengenannten Studien zeigen einen signifikanten Unterschied in der Akuttoxizität zwischen alleiniger Strahlentherapie und kombinierter Radiochemotherapie.

Mukositis und Dysphagie sind die häufigsten Nebenwirkungen während Radiochemotherapie und zeigen einen erheblichen Einfluss auf Morbidität und Compliance des Patienten. Eine ausgeprägte Mukositis kann auch Grund einer Therapiepause oder eines Therapieabbruchs sein, sodass unter Umständen die vorgeschriebene Gesamtdosis nicht erreicht werden kann. Die RTOG-9501-Studie ergab im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie eine Mukositis-Rate III° und IV° in 55% bzw. 7% der Patienten mit kombiniertem Schema vs. 35% bzw. 2% im Radiotherapiearm. Die EORTC-22931 ergab ebenfalls eine signifikant höhere Schleimhaut-Toxizität im kombinierten Arm mit 41 vs. 21% im alleinigen Radiotherapiearm. Fietkau et al. kombinierten die beiden Substanzen in der adjuvanten Situation als Ergänzung zur bisherigen Standardtherapie. Trotz Kombination der beiden Zytostatika betrug die Mukositisrate III° nur 20,8%.

In unserer Arbeit handelte es sich in allen vier Armen um eine adjuvante simultane Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in der postoperativen Situation. Die Hypothese, dass die kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU (erstes Kollektiv mit 3D-CRT und Cisplatin /5-FU und drittes Kollektiv mit IMRT und

Cisplatin/5-FU) häufiger eine schwere Mukositis ergibt als eine Cisplatin Monotherapie (zweites Kollektiv mit 3D-CRT und Cisplatin mono, viertes Kollektiv mit IMRT und Cisplatin mono) konnte bestätigt werden. Während die Mukositisrate in unserer Arbeit in den Kollektiven mit Cisplatin/5-FU im Vergleich zu den Angaben von Fietkau et al. deutlich höher lag (Mukositis III° 44% vs. 20,8% bei Fietkau et al.), war sie in den Kollektiven mit Cisplatin mono, verglichen mit Studien mit adjuvanter Cisplatintherapie [10, 20], deutlich niedriger (4% vs. 77% bzw. 41%); unter Berücksichtigung der kleinen Patientenzahlen in unserer Arbeit am ehesten auf die Splittung der Cisplatindosis in unseren Kollektiven zurückzuführen.

31 Patienten (37,8%) in unserem Patientenkollektiv litten bereits vor Beginn der adjuvanten Therapie unter einer hochgradigen postoperativen Schluckstörung als Folge der operativen Behandlung und hatten aus diesem Grund bereits vor Beginn der Strahlentherapie eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erhalten. Bei 50 Patienten (61%) war die Aufnahme oraler Kost während des gesamten Therapiezeitraums möglich, 23 Patienten (28%) ernährten sich oral und zusätzlich enteral über die PEG, fünf (6,1%) Patienten konnten nur über die PEG ernährt werden. Vier Patienten (4,9%) mussten bei ausgeprägter Dysphagie zusätzlich parenteral über ZVK oder Port-System ernährt werden.

Die Dysphagie ist ein Begriff, der schwer einzuordnen ist. Die subjektiv angegebene Dysphagie deckt sich nicht immer mit der Schweregradeinteilung der CTC-Kriterien. Die Einstufung der Dysphagie ist von mehreren Faktoren abhängig. Neben der Schleimhauttoxizität, können zäher Speichel, ein Tracheostoma und eine funktionelle Schluckstörung bei Z.n. radikaler Operation für eine Dysphagie verantwortlich sein. Zur retrospektiven Klassifikation hielten wir uns an die Vorgaben der CTC, Version 2.0.

Auch die Dysphagie tritt bei kombinierter Therapie häufiger auf als bei alleiniger Strahlentherapie. Cooper et al. berichteten über eine Dysphagie III° bei 49% im kombinierten Arm vs. 32% bei alleiniger Radiotherapie. In der Arbeit von Bernier wurden Mukositis und Dysphagie als Schleimhauttoxizitäten zusammengefasst, mit höheren Raten im kombinierten Arm (41 vs. 21%). Bei wie vielen Patienten eine zusätzliche enterale oder parenterale Ernährung notwendig war, wird in diesen großen randomisierten Studien nicht erwähnt.

Für den Schluckakt ist eine Zahl von wichtigen anatomischen Strukturen entscheidend, die durch Strahlentherapie geschädigt werden können. Unter Strahlentherapie verändert sich die Zusammensetzung des Speichels durch radiogene Schädigung der Speicheldrüsen. Der Speichel wird zäher und behindert dadurch das Gleiten der Nahrung durch den Pharynx.

In unserer Arbeit zeigte sich eine tendenziell leichtere Einschränkung der Speicheldrüsenfunktion in den IMRT-Armen im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung. Entscheidend ist aber die Spättoxizität bezüglich der Speicheldrüsenfunktion, die, wie viele Studien aufzeigen [15, 16, 27, 28], durch IMRT geringer auszufallen scheint. Insbesondere der M. constrictor pharyngis befindet sich zum Einschluss der retropharyngealen Lymphabflusswege oftmals mit im Zielvolumen. Mit Hilfe der IMRT-Technik ist es möglich geworden, solche Risikostrukturen gezielt zu schonen. Eine Studie von Feng et al. [30] zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen mittlerer Dosis der Mm. constrictores pharynges und videofluoroskopisch festgestellter Aspiration. Außerdem bestand eine Korrelation zwischen Dosis-Volumen-Parametern von Glottis und Supraglottis und dem Auftreten von Dysphagie. Weiterhin beeinflusst eine kombinierte Radiochemotherapie das Auftreten von Strikturen im Pharynxschlauch. Bei einer mittleren Dosis auf die Konstriktor-Muskulatur von < 66 Gy wurden keine Strikturen beobachtet, bei simultaner Chemotherapie lag die minimale Toleranzdosis bei 50 Gy, bei der bereits Strikturen nachgewiesen wurden.

Die Hauttoxizität III° in den obengenannten Studien war ebenfalls im kombinierten Kollektiv höher als im alleinigen Radiotherapiearm (RTOG 9501 20% vs.14%). In der EORTC-Studie [10] wird die Hauttoxizität nicht explizit genannt. In unserer Arbeit konnte in den Gruppen mit kombinierter Chemotherapie (Cisplatin /5-FU) eine höhere Hauttoxizität nachgewiesen werden. Im kombinierten Arm entwickelten 40% eine Toxizität III°, im alleinigen Cisplatin-Arm hingegen 11%. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Studie von Tribius et al. [64], bei der im Cisplatin/5-FU-Arm eine höhere Hauttoxizität als im Cisplatin-Arm (p=0,001) nachgewiesen wurde.

Vergleicht man in unserer Arbeit die beiden Kollektive mit 3D konformaler Strahlentherapie mit den beiden Kollektiven, die intensitätsmoduliert bestrahlt wurden, zeigt sich bezüglich der Hauttoxizität kein signifikanter Unterschied:

(Toxizität II° in den 3D-Kollektiven vs. IMRT-Kollektiven 47% vs. 50%, Toxizität III° 33% vs. 25%), jedoch eine Tendenz zu geringerer Toxizität III° bei Patienten, die mit IMRT behandelt wurden. Zur Hauttoxizität tragen mehrere Faktoren bei. Zu nennen wäre der Bolus-Effekt durch die Kopf/Hals-Schulter-Maske, sowie die vielen tangentialen Felder bei der IMRT und die Konturierung von Halslymphknoten, die unmittelbar an die Haut angrenzen [51].

### **5.3 Rezidiv- und Metastasenmuster**

Das Hauptproblem von Kopf-Hals-Tumoren ist das frühe Auftreten von lokalen und lokoregionären Rezidiven. In unserer Arbeit traten im Verlauf insgesamt 17 Rezidive auf. Bei 11 Patienten trat das Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre auf, bei 6 Patienten nach dem zweiten Jahr. Patienten mit Rezidiv verstarben wenige Monate nach Auftreten des Rezidivs, da kaum Therapiemöglichkeiten außer einer palliativen Chemotherapie bestanden. Der Therapiestandard bei Auftreten des Rezidivs wäre zwar eine komplette Resektion [3], ein Großteil der Patienten kann jedoch aus medizinischen Gründen wie Komorbidität, Tumorinvasion von nicht-resektablen Strukturen (z.B. A. carotis, prävertebrale Faszie) oder aufgrund Ablehnung der Operation durch den Patienten [66] nicht operiert werden. In solchen Fällen bietet sich eine Re-Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie an, wobei sich kaum eine Verbesserung im Gesamtüberleben zeigt und zudem durch hohe Akut- und Spättoxizität die Lebensqualität der Patienten sehr eingeschränkt wird.

Im Vergleich zu historischen Daten zeigt sich in dieser Arbeit eine relativ gute lokale Kontrolle unabhängig davon welche Bestrahlungstechnik oder welche Chemotherapie der Patient erhalten hat. Es gibt zwischenzeitlich viele Studien, die bei Verwendung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen: Einerseits will man so gut wie möglich Risikostrukturen wie Glandulae parotides, Mandibula, Nervus opticus und Chiasma, Hirnstamm, Cochlea und Rückenmark schonen, um Akut- und Spättoxizität zu mildern, andererseits soll eine hohe Tumorkontrollrate erreicht werden. Aufgrund fehlender Bildgebung in der retrospektiven Analyse konnte ein Vergleich der Lokalisation des Rezidivs mit dem ehemaligen CTV und eine Unterscheidung

zwischen in-field, marginal-field und outfield-Rezidiv nicht durchgeführt werden. Ob ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv eventuell in Zusammenhang mit einer Unterdosierung steht, wurde von verschiedenen Autoren, wie Chao et al. [16, 17], Daly et al. [22], Gomez et al. [37] oder Yao et al. [68] untersucht. Doch bei den meisten handelte es sich um eine kombinierte intensitätsmodulierte Radiochemotherapie in der primären Situation. Nur wenige Studien haben bisher 3D-konventionelle Strahlentherapie mit IMRT in der postoperativen Situation bezüglich des Therapieoutcomes verglichen. In unserer Arbeit ergab sich im Vergleich der beiden Kollektive mit 3D-CRT mit den beiden Kollektiven mit IMRT kein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle. Eine retrospektive Studie von Studer et al. [62] verglich eigene Ergebnisse bzgl. lokaler, regionärer und distaler Kontrolle, krankheitsfreiem und Gesamtüberleben von 71 Patienten, die postoperativ eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder Radiochemotherapie erhalten haben. Die Ergebnisse wurden mit Daten von großen Studien mit 3D-konformaler Strahlentherapie, bzw. Studien mit postoperativer IMRT (pIMRT) vs. 3D verglichen. Folgende Tabelle, modifiziert nach der oben genannten Studie und mit unseren Daten verglichen, gibt einen Überblick über die 2-Jahres-Daten von verschiedenen IMRT-Studien im postoperativen Konzept mit oder ohne Chemotherapie.

	<b>Chao et al. [16]</b>	<b>Feng et al. [32]</b>	<b>Yao et al. [68]</b>	<b>Studer et al. [62]</b>	<b>MRI</b>
<b>(Jahr )</b>	(2004)	(2005)	(2005)	(2006)	(2010)
<b>n pIMRT (dIMRT)</b>	74 (52)	86 (72)	51 (100)	71 (230)	32 (0)
<b>Lokalisation</b>	alle	Nicht NPC/SNC	alle	alle SCC	Alle SCC außer NPC
<b>T3/4,Rezidive</b>	52, 0%	90, 3%	53, 0%	25, 18%	26, 0%
<b>pIMRT-Dosis GD [Gy]</b>	68 [+/-4,7]	70 [66-76]	64-66	66 [60-70]	64,8 [56-70]
<b>CTx bei pIMRT</b>	---	12% aller Patienten	---	83%	100%
<b>2-Jahres-L(R)K</b>	90% LRC	85% LRC	92% LC	95% LC	90% LRC

Tabelle 13: Therapieoutcome von Studien mit IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren, modifiziert nach Studer et al. [62]

Die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug bei unseren IMRT-Kollektiven (mit Cisplatin / 5-FU und Cisplatin Monotherapie) nach 2 Jahren 90% und ist somit mit den Ergebnissen von Chao, Yao und Studer vergleichbar. Dabei ist zu beachten, dass lediglich von Studer et al. ein rein postoperativ behandeltes Patientenkollektiv ausgewertet wurde. Bei frühem Auftreten von lokoregionären Rezidiven und somit deutlich erhöhter Mortalität kommt es bei Kopf-Hals-Tumoren häufig nicht mehr dazu, dass Fernmetastasen klinisch manifest werden. Die Fernmetastasierungsrate für Karzinome der Tonsille bzw. des Zungengrundes liegt zwischen 7 und 20% [12]. Bei den hier untersuchten Patienten ergab sich ein 3-Jahres-metastasenfreies Überleben zwischen 76% (IMRT mit Cisplatin mono) und 100% (3D-CRT und Cisplatin mono, IMRT und Cisplatin/5-FU). Von allen 82 Patienten konnten Fernmetastasen lediglich bei 9 Patienten (11%) nachgewiesen werden. Die fernmetastasierten Patienten konnten keiner Behandlungsgruppe (weder Strahlentherapietechnik noch Chemotherapieregime) eindeutig zugeordnet werden. Da es sich in unserer Arbeit um 3 Jahres-Daten handelt, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen von Bernier und Cooper nur bedingt möglich. Jedoch könnten bei weiterer Beobachtung der Patienten nach 5 Jahren ähnliche Ergebnisse wie in den großen randomisierten Studien (Cooper [20]: Metastasen-Inzidenz 20% im kombinierten Arm, Bernier [10] kumulative 5-Jahres-Inzidenz 21% im kombinierten Arm) postuliert werden. In diesen Studien ergab sich kein Unterschied zwischen alleiniger Strahlentherapie und kombinierter Therapie bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen. Dies deutet auf eine systemisch ineffektive Chemotherapie bezüglich einer Fernmetastasenprävention hin. Nach den Ergebnissen der Metaanalyse von Pignon/Bourhis [55] hingegen zeigt eine Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren auch eine systemische Wirkung, nicht nur in Kombination mit Strahlentherapie, sondern auch als Induktionschemotherapie. Es wird deshalb vermutet, dass relativ hohe Dosen der systemischen Therapie das Auftreten von Fernmetastasen beeinflussen können. In der Metaanalyse betrug die Fernmetastasenrate bei kombinierter Therapie nach 5 Jahren 16,8% vs. 19,3% in den Kontrollgruppen. Das ergibt einen absoluten Benefit von 2,5% nach 5 Jahren bzgl. des Auftretens von Fernmetastasen. Ob ein längeres fernmetastasenfreies Überleben Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat, steht derzeit noch auf dem Prüfstand.

## 5.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der eingesetzten Therapie

Im Vergleich der Strahltherapietechniken bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass nach 2 Jahren 69% der Patienten der 3D-konformalen Strahltherapietechnik-Gruppe und 90% der Patienten der IMRT-Gruppe lebten. Damit konnte in unserem Kollektiv ein Vorteil von 20% durch Einsatz der IMRT belegt werden.

Die Basis der IMRT stellt eine volumenbasierte Bestrahlungsplanung – optimiert an das Planungszielvolumen und die Risikoorgane - dar. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das gesamte behandelte oder auch bestrahlte Volumen unterschiedliche Bestrahlungsdosen absorbiert. Es handelt sich bei der IMRT also um eine gewünschte inhomogene Dosisverteilung. Das Ziel der Bestrahlungsplanung der 3D-konformalen Bestrahlung bestand in der möglichst homogenen Dosisauslastung des Planungszielvolumens. Die verordnete Bestrahlungsdosis musste damit an die Toleranzdosen von Risikoorganen angepasst werden, da die Optimierung der Dosis, die ein Risikoorgan absorbieren wird, nicht in den Planungsrechenalgorithmen beachtet werden konnte. Das bedeutet auch, dass auf Grund der Möglichkeiten der Rechenalgorithmen im IMRT-Planungsprozess bei maximaler Auslastung des Planungszielvolumens eine minimale / optimale Belastung von Risikoorganen erzielt werden kann. Der zweite Vorteil der IMRT besteht darin, dass IMRT oftmals mit dem Einsatz der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT- image guided radiotherapy) gekoppelt ist. Das bedeutet, dass in Bestrahlungsposition CT-Daten akquiriert werden können, die einen Vergleich mit dem Bestrahlungsplanungs-CT zulassen. Damit können Korrekturen in der Lagerung des Patienten erfolgen, die die korrekte Bestrahlung des Planungszielvolumens sicherstellen. Neben den physikalischen Faktoren, die Einfluss auf das Therapieoutcome nehmen, spielt der Einsatz der simultanen Chemotherapie eine weitere Rolle. Für die inkomplette Tumorsektion (R1) und den Nachweis eines extrakapsulären Lymphknotenwachstums (ECE) konnte die Indikation zur simultanen platinbasierten Chemotherapie bezüglich krankheitsfreien Überlebens (DFS), lokoregionärer Kontrolle (LRC) und eines Trends im Gesamtüberleben (OS) bewiesen werden (MACH-NC, Cooper & Bernier Metaanalyse). So präsentierten Gomez et al. [37] bei einer kleinen Gruppe (n=35) von postoperativen Patienten mit lokal fortgeschrittenen

Tumoren der Mundhöhle (vorwiegend Stadium III und IV) ein 2- und 3-Jahres-Gesamtüberleben von 74%. Dabei muss berücksichtigt werden, dass nur 10 Patienten (29%) eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben. In der obengenannten Studie von Studer [62] und ihren Mitarbeitern ergab sich ein Gesamtüberleben von 83% nach 2 Jahren. Auch Yao und seine Mitarbeiter [68] verzeichneten an der Universität Iowa von insgesamt 151 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die entweder definitiv (n=99) oder postoperativ (n=51) mit IMRT behandelt wurden, ein 2-Jahres-Überleben von 85%. Da die postoperative Patientengruppe keine Chemotherapie erhalten hatte und das Überleben der definitiv und postoperativ behandelten Patienten zusammen ausgewertet wurde, waren jedoch die Daten von Yao nicht direkt mit unseren vergleichbar. Auch bei Daly et al. [22] wurde das Gesamtüberleben von postoperativen als auch definitiv behandelten Patienten ausgewertet und muss somit kritisch beurteilt werden. Vor Entwicklung der IMRT wurde bei Kopf-Hals-Tumoren verstärkt für die hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie (HART) unter dem Aspekt des Ausgleichs der Tumorzellrepopulierung plädiert. Eine Studie von Lee und ihren Mitarbeitern [52] verglich die normfraktionierte IMRT und die hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie (HART) im concomitant Boost Schema (ccb) miteinander. Dabei ergab sich bei gleichem Therapieoutcome eine deutlich geringere Toxizität im IMRT-Kollektiv. 5-Jahres-Daten mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie zum Therapieoutcome sind in der Literatur im Gegensatz zu Toxizitätsdaten bisher kaum vorhanden und müssen noch abgewartet werden.

## **5.5 Ein Ausblick über mögliche Therapieverbesserungen**

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen ähnlicher Protokolle. Es zeigt sich zwar eine Tendenz einer besseren lokalen Kontrolle und eines besseren Gesamtüberlebens in den IMRT-Kollektiven, aber das Auftreten von Nebenwirkungen ist nach wie vor nicht zufriedenstellend und geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Mit der Anwendung neuer Techniken wie der IMRT ist die Individualisierung der Therapie möglich. Die Dosisverteilung innerhalb des Planungsvolumens kann individuell mit der Möglichkeit eines steilen Dosisabfalles zum gesunden Gewebe angepasst werden. Dadurch

können die einschränkenden Nebenwirkungen in Grenzen gehalten werden. Ein Beispiel wäre die radiogen bedingte Dysphagie, die auf Schädigung bestimmter, für den Schluckakt bedeutender Strukturen zurückzuführen ist. Mit IMRT ist es möglich, soweit es die Lokalisation des Tumors erlaubt, bestimmte essenzielle Gewebe zu schonen, wie etwa die Mm. constrictores pharynges, den glottischen und supraglottischen Larynx und den Ösophagus [31], insbesondere den oberen Ösophagussphinkter. Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ist das mögliche Fraktionierungskonzept bei IMRT. Durch den simultan integrierten Boost kann auf bestimmte Subregionen des Tumors innerhalb einer Fraktion eine höhere Einzeldosis appliziert werden. Dadurch lässt sich die tumorbiologisch wichtige Akzelerierung erzielen. In vielen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die meisten Lokalrezidive innerhalb des Hochdosisbereiches liegen (sogenannte in-field-Rezidive) [19, 22, 29]. Am ehesten ist dies auf strahlenresistente Subpopulationen des Tumors zurückzuführen. Hypoxische Zellen scheinen sowohl gegen Strahlentherapie als auch Chemotherapie resistent zu sein. In der postoperativen Situation spielt dies insofern eine Rolle, da Tumorzellen hypothetisch noch in situ sind, und theoretisch auch hypoxisch sein können. Das Ziel einer postoperativen Strahlentherapie ist es, derartige Tumorzellen sicher in das CTV einzuschließen. Es braucht deshalb Bildgebungsverfahren, die solche Zellen im mikroskopischen Bereich sichtbar machen. Eine bildgebende Darstellung von Hypoxiearealen mit Hilfe einer <sup>18</sup>F-FMISO-Positronen-Emissions-Tomografie könnte als Grundlage der IMRT-Planung verwendet werden, um eine ausreichend tumorizide Dosis in hypoxischen Arealen zu applizieren. Auch in der systemischen Therapie werden zwischenzeitlich Agentien untersucht, die gezielt hypoxische Tumorzellen abtöten. Tirapazamin (Hypoxie-selektiver Antitumormarker) wurde in präklinischen Studien getestet, zeigte allerdings eine hohe systemische Toxizität. Ein randomisierte Phase-III-Studie [57] konnte jedoch keinen Benefit bezüglich Gesamtüberleben und lokoregionärer Kontrolle bei Hinzunahme von Tirapazamin zu einer cisplatinbasierten Radiochemotherapie aufzeigen.

Eine Sicherstellung der Ernährung und bei Notwendigkeit eine gezielte supportive Therapie ist immer anzustreben. Dadurch können Therapiepausen bzw. ein Abbruch der Therapie vermieden werden (Gefahr der Repopulierung!).

## 6 Zusammenfassung

Lokal fortgeschrittene Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches sind prognostisch äußerst ungünstig für die betroffenen Patienten. Auch wenn bei Operabilität eine komplette Resektion angestrebt wird, ist eine alleinige Operation zur lokalen Kontrolle lokal fortgeschrittener Tumoren nicht ausreichend. Bei gegebenen Risikofaktoren muss zusätzlich zur adjuvanten/additiven Strahlentherapie eine Chemotherapie appliziert werden. Durch Raffinesse sowohl in der systemischen Therapie, in der Supportivtherapie als auch in der Strahlentherapietechnik kann bei zufriedenstellendem Therapieoutcome die Akuttoxizität möglichst gering gehalten werden. In dieser Arbeit wurden deshalb 4 Gruppen verglichen, die entweder 3D-konformal bestrahlt wurden und Cisplatin +/-5-FU erhalten haben oder eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie erhalten haben und simultan mit Cisplatin +/-5-FU behandelt worden sind. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle, im Gesamtüberleben, im krankheitsfreien und metastasenfremen Überleben. Die Toxizität war in den Gruppen ohne 5-FU deutlich geringer ausgeprägt; insbesondere die Haut- und Schleimhauttoxizität. Die IMRT-Gruppen zeigten im Vergleich zu den 3D konformal bestrahlten Patienten eine deutlich geringere III°-Speicheldrüsentoxizität. Somit schlussfolgern wir aus unseren Daten, dass eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU keinen weiteren Benefit bezüglich des Therapieoutcomes bringt, sondern lediglich eine Erhöhung der Akuttoxizität bewirkt. Die Kombination mit Cisplatin als Monotherapie kann als äquieffektiv betrachtet werden. Von vielen Studien wurde aufgezeigt, dass die IMRT eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate bei gleichem, wenn nicht sogar besseren Therapieeffekt hat. Auch dies konnte in unserer Arbeit (unter Berücksichtigung der kleinen Patientengruppen) bestätigt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA, *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(1): p. 92-8.
2. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Lavertu P, Lorenz RR, Carroll MA., *Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution*. J Clin Oncol, 2006. **24**(7): p. 1064-71.
3. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, de Campos OD, Martins EP, Magrin J, Kowalski LP, *Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer*. Head Neck, 2006. **28**(2): p. 107-13.
4. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, Beitler JJ, Salter MM, Cooper JS, *Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(4): p. 777-82.
5. Amsallem, P. and J. Andrieu-Guitrancourt, *[Experimental study of the ototoxicity of cisplatinum]*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1985. **102**(5): p. 365-72.
6. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ, *Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(3): p. 571-8.
7. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N, *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 999-1004.
8. Bernier J, Cooper JS, *Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?* Oncologist, 2005. **10**(3): p. 215-24.
9. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck, 2005. **27**(10): p. 843-50.
10. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, 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, 2004. **350**(19): p. 1945-52.

11. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr, *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res*, 1988. **48**(11): p. 3282-7.
12. Budach, V., Böhmer, D., *Rachen*, in *Radioonkologie Klinik*, M. Bamberg, Molls, M., Sack, H. , Editor. 2004, W.Zuckerschwerdt Verlag GmbH. p. 413-445.
13. Budach, W., Belka C., *Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx*. *Onkologie*, 2001. **7**(5): p. 550-555.
14. Cachin Y, Eschwege F, *Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers*. *Cancer Treat Rev*, 1975. **2**(3): p. 177-91.
15. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, Spector G, *Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques*. *Radiother Oncol*, 2001. **61**(3): p. 275-80.
16. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA, *Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(2): p. 312-21.
17. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF, *Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(5): p. 1174-84.
18. Chavaudra, J., Bridier A., *[Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]*. *Cancer Radiother*, 2001. **5**(5): p. 472-8.
19. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Chen LM, Vijayakumar S, Purdy JA, *Marginal Misses after Postoperative Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;**80**(5):1423-9.
20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK, *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
21. Cornelison TL, Reed E, *Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin*. *Gynecol Oncol*, 1993. **50**(2): p. 147-58.
22. Daly ME, Le QT, Kozak MM, Maxim PG, Murphy JD, Hsu A, Loo BW Jr, Kaplan MJ, Fischbein NJ, Chang DT, *Intensity-Modulated Radiotherapy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Patterns of Failure and Predictors of Local Control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. **80**(5): p. 1412-22
23. Eastman A, *Cross-linking of glutathione to DNA by cancer chemotherapeutic platinum coordination complexes*. *Chem Biol Interact*, 1987. **61**(3): p. 241-8.

24. Eastman A, *The formation, isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes*. Pharmacol Ther, 1987. **34**(2): p. 155-66.
25. Eastman A, Barry MA, *Interaction of trans-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation of monofunctional adducts and their reaction with glutathione*. Biochemistry, 1987. **26**(12): p. 3303-7.
26. Edler D, Kressner U, Ragnhammar P, Johnston PG, Magnusson I, Glimelius B, Pählman L, Lindmark G, Blomgren H., *Immunohistochemically detected thymidylate synthase in colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival*. Clin Cancer Res, 2000. **6**(2): p. 488-92.
27. Eisbruch A, *Reducing xerostomia by IMRT: what may, and may not, be achieved*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4863-4.
28. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CK, Straube W, Harari PM, Sanguineti G, Jones CU, Bosch WR, Ang KK, *Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. **76**(5): p. 1333-8.
29. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, Worden FP, Urba S, Lin A, Schipper MJ, Wolf GT, *Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 28-42.
30. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Chepeha DB, Eisbruch A., *Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(5): p. 1289-98.
31. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Worden FP, Feng M, Moyer JS, Prince ME, Carey TE, Wolf GT, Bradford CR, Chepeha DB, Eisbruch A, *Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results*. J Clin Oncol. 2010. **28**(16): p. 2732-8.
32. Feng M, Jabbari S, Lin A, Bradford CR, Chepeha DB, Teknos TN, Worden FP, Tsien C, Schipper MJ, Wolf GT, Dawson LA, Eisbruch A *Predictive factors of local-regional recurrences following parotid sparing intensity modulated or 3D conformal radiotherapy for head and neck cancer*. Radiother Oncol, 2005. **77**(1): p. 32-8.
33. Fichtinger-Schepman AM, van der Veer JL, den Hartog JH, Lohman PH, Reedijk, J, *Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation*. Biochemistry, 1985. **24**(3): p. 707-13.
34. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. ASCO (06-AB-32764)*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2006: p. 24:18s.

35. Geeta SN, Padmanabhan TK, Samuel J, Pavithran K, Iyer S, Kuriakose MA., *Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers*. J Cancer Res Ther, 2006. **2**(3): p. 100-4.
36. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, Sidransky D, Califano JA., *Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction*. Laryngoscope, 2004. **114**(6): p. 1027-31.
37. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, Pfister DG, Shaha A, Shah JP, Kraus DH, Wong RJ, Lee NY, *Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(4): p. 1096-103.
38. Gregoire V, Mackie TR, *State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83)*. Cancer Radiother. 2011. **15**(6-7): p. 555-9.
39. Herfarth, K.K., *Oropharynxkarzinom*, in *Strahlentherapie*, M. Wannemacher, J. Debus, and F. Wenz, Editors. 2006, Springer Berlin. p. 407-413.
40. Herrmann, T., M. Baumann, and W. Dörr, *Klinische Strahlenbiologie*. 2006, Urban&Fischer Verlag. p. 68-71.
41. Hodapp, N., *[The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]*. Strahlenther Onkol. 2012. **188**(1): p. 97-9.
42. Holzer AK, Samimi G, Katano K, Naerdemann W, Lin X, Safaei R, Howell SB, *The copper influx transporter human copper transport protein 1 regulates the uptake of cisplatin in human ovarian carcinoma cells*. Mol Pharmacol, 2004. **66**(4): p. 817-23.
43. Hrushesky, W.J., *The clinical application of chronobiology to oncology*. Am J Anat, 1983. **168**(4): p. 519-42.
44. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I, *Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(22): p. 14298-302.
45. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Vaskovic Z, Tadic L, *Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Clin Oncol, 2004. **22**(17): p. 3540-8.
46. Koch, Horst J.; Raschka, Christoph, *Simultane Radiochemotherapie: Bedeutung von zirkadianen Rhythmen, MEDIZIN: Diskussion*. Deutsches Ärzteblatt, 1998. **95**(18): **A-1107/ B-940/ C-883**.
47. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R, *Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group*. Head Neck Surg, 1987. **10**(1): p. 19-30.
48. Langendijk JA, de Jong MA, Leemans CR, de Bree R, Smeele LE, Doornaert P, Slotman BJ, *Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the*

- oral cavity: the importance of the overall treatment time.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(3): p. 693-700.
49. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR, *Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy.* Cancer, 2005. **104**(7): p. 1408-17.
  50. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, Jacobs JR, Schuller DE, Gahbauer RA, Schwade JG, Campbell MD, *Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **23**(4): p. 705-13.
  51. Lee N, Chuang C, Quivey JM, Phillips TL, Akazawa P, Verhey LJ, Xia P, *Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(3): p. 630-7.
  52. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ, *A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 966-74.
  53. Peters GJ, Laurensse E, Leyva A, Pinedo HM, *Purine nucleosides as cell-specific modulators of 5-fluorouracil metabolism and cytotoxicity.* Eur J Cancer Clin Oncol, 1987. **23**(12): p. 1869-81.
  54. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Cmelak AJ, Colevas AD, Dunphy F, Eisele DW, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Haughey BH, Hicks WL Jr, Hitchcock YJ, Kies MS, Lydiatt WM, Maghami E, Martins R, McCaffrey T, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Samant S, Sanguineti G, Schuller DE, Shah JP, Spencer S, Trotti A 3rd, Weber RS, Wolf GT, Worden F, *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers.* J Natl Compr Canc Netw. 2011.**9**(6): p. 596-650.
  55. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.* Radiother Oncol, 2009. **92**(1): p. 4-14.
  56. Rades D, Fehlauer F, Sheikh-Sarraf M, Kazic N, Basic H, Poorter R, Hakim SG, Schild SE, Dunst J, *Toxicity of two cisplatin-based radiochemotherapy regimens for the treatment of patients with stage III/IV head and neck cancer.* Head Neck, 2008. **30**(2): p. 235-41.
  57. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fisher R, Yuen K, Trotti A, Bernier J, Bourhis J, Ringash J, Henke M, Kenny L, *Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group.* J Clin Oncol. 2010. **28**(18): p. 2989-95.
  58. Sand L, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM, *Human papilloma viruses in oral lesions.* Anticancer Res, 2000. **20**(2B): p. 1183-8.

59. Schmitt, G, Schnabel T, *Radiochemotherapy concepts in advanced carcinomas of the mouth, oro- and hypopharynx*. Strahlenther Onkol, 1992. **168**(9): p. 497-501.
60. Shewach, D.S. and T.S. Lawrence, *Antimetabolite radiosensitizers*. J Clin Oncol, 2007. **25**(26): p. 4043-50.
61. Steinmann D, Cerny B, Karstens JH, 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, 2009. **185**(10): p. 682-8.
62. Studer G, Furrer K, Davis BJ, Stoeckli SS, Zwahlen RA, Luetolf UM, Glanzmann C, *Postoperative IMRT in head and neck cancer*. Radiat Oncol, 2006. **1**: p. 40.
63. Thönnessen, D., *Kopf-Hals-Tumoren*, in *Strahlentherapie*, M. Wannemacher, Debus, J., Wenz, F., Editor. 2006, Springer-Verlag. p. 374-450.
64. Tribius S, Kronemann S, Kilic Y, Schroeder U, Hakim S, Schild SE, 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, 2009. **185**(10): p. 675-81.
65. Voigt W, Dietrich A, and Schmoll HS, *[Overview of development status and clinical action. Cisplatin and its analogues]*. Pharm Unserer Zeit, 2006. **35**(2): p. 134-43.
66. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, Stuart RK, Chaudhary UB, Garrett-Mayer E, Day TA, Gillespie MB, Sharma AK *Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers*. Head Neck, 2009. **31**(4): p. 493-502.
67. Wolff HA, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MK, Kertesz T, Vorwerk H, Hille A, Matthias C, Hess CF, Christiansen H, *Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(7): p. 961-7.
68. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, Skwarchuk M, Tan H, Nguyen T, Wacha J, Bayouth JE, Funk GF, Smith RB, Graham SM, Chang K, Hoffman HT, *Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 410-21.

# 1 Anhang

Auszug aus:

Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NHI, DHHS. March 1998.

[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)

Adverse Event	Grade				
	0	1	2	3	4
<b>Dermatology/Skin</b>					
Radiation dermatitis	none	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Confluent moist desquamation $\geq 1,5$ cm diameter and not confined to skin folds; pitting edema	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
<b>Gastrointestinal</b>					
Mucositis due to radiation	none	Erythema of the mucosa	Patchy pseudomembranous reaction (patches generally $\leq 1,5$ cm in diameter and non-contiguous)	Confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally $> 1,5$ cm in diameter)	Necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Salivary gland changes	none	Slightly thickened saliva; may have slightly altered taste (e.g. metallic); additional fluids may be required	Thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	Acute salivary gland necrosis
Sense of smell	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Dysphagia- (esophageal/pharyngeal) related to radiation	none	Mild dysphagia, but can eat regular diet	Dysphagia, requiring predominantly pureed, soft or liquid diet	Dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
<b>Constitutional symptoms</b>					
Weight loss	$< 5\%$	$5 - < 10\%$	$10 - < 20\%$	$\geq 20$	-
<b>Blood/Bone marrow</b>					
Hemoglobin	WNL	$< LLN - 10g/dL$	$8.0 - < 10.0g/dL$	$6.5 - < 8.0g/dL$	$< 6.5g/dL$
Leucocytes	WNL	$< LLN - 3.0 \times 10^9/L$	$\geq 2.0 - < 3.0 \times 10^9/L$	$\geq 1.0 - < 2.0 \times 10^9/L$	$< 1.0 \times 10^9/L$
Platelets	WNL	$< LLN - 75.0 \times 10^9/L$	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9/L$	$\geq 10.0 - < 50.0 \times 10^9/L$	$< 10.0 \times 10^9/L$

WNL= within normal limits, LLN=Lower Limit of Normal

Auszug aus Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NHI, DHHS. March 1998, Appendix III, Performance Status Scales/Score

ECOG (Zubrod)		Karnofsky	
Score	Description	Score	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	100	Normal, no complaints, no evidence of disease.
		90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light housework	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
		70	Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his/her needs.
		50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.	40	Disabled, requires special care and assistance.
		30	Severely disabled, hospitalization indicated. Death not imminent.
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.	20	Very sick, hospitalization indicated. Death not imminent.
		10	Moribund, fatal processes progressing rapidly.

## **2 Danksagung**

Frau OÄ Dr. med. Steffi Pigorsch danke ich für die Bereitstellung des Themas und für die verständnisvolle Betreuung der Arbeit. Ihr immerwährender Optimismus trug maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz danke ich für die Unterstützung im Schreiben dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, danke ich für die Gelegenheit zur Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Dr.med. Reinhard Thamm für die Bereitstellung der Datenbank und seine geduldige Hilfe bei der Aufarbeitung der statistischen Daten. Seine Ideen und seine Ausdauer waren für diese Arbeit unersetzlich. Ich möchte mich bedanken, dass er mich durch das Labyrinth der Daten geführt hat und am Erlernen des Umgangs mit statistischen Auswertungen für die weitere Zukunft maßgeblich dazu beigetragen hat.

Frau Brigitte Werner danke ich für die konkrete Entlastung durch ihre unermüdliche und immer erfolgreiche Suche und Bereitstellung der Patientenakten.

Frau Dr.rer.nat. Viktoria Kehl danke ich für die kompetente Beratung zu den statistischen Berechnungen.

Allen Freunden und Kollegen der Strahlentherapie und Physik möchte ich recht herzlich danken, die sich für meine Fragen und Anliegen stets Zeit genommen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Ehemann Martin und meinen zwei kleinen Kindern bedanken, die mir die Zeit ließen, um diese Arbeit zu schreiben. Meinem Mann Martin und meinem Bruder Michael danke ich für die zeitaufwändige und kritische Korrektur der Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meinen lieben Eltern für die verständnisvolle und unermüdliche Unterstützung. Sie haben mich in Zeiten des Tiefs immer wieder aufgebaut und motiviert.