

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

Concomitant boost-Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region: Tumorkontrolle, Überleben und prognostische Einflussgrößen

Stefanie Julia Franziska Riedmiller

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv-Doz. Dr. B. Röper

2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 02.12.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Zielsetzung der Arbeit	4
3 Material und Methoden	5
3.1 Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv	5
3.2 Therapieschema	5
3.2.1 Hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie	5
3.2.2 Simultane Chemotherapie	6
3.3 Datenerhebung	6
3.3.1 Strahlentherapie-Akte	6
3.3.2 Klinikums-interne elektronische Dokumentation (SAP)	6
3.3.3 Archive der HNO- und MKG- Kliniken	6
3.3.4 Fax an Haus- bzw. niedergelassene Fachärzte	7
3.3.5 Telefonate mit Patienten, Angehörigen, Haus- und Fachärzten	7
3.3.6 Tumorregister München und Einwohnermeldeamt	7
3.3.7 Datenbank	7
3.4 Prätherapeutisches Prozedere	7
3.4.1 Diagnosestellung und Tumorstaging	7
3.4.2 Klassifikation nach TNM und UICC	8
3.4.3 Lymphknoten-Sonographie	8
3.4.4 Allgemeine Therapievorbereitung	9
3.4.5 Allgemeinzustand nach ECOG	9
3.4.6 Blutbild mit Hämoglobinwert	9
3.5 Therapiephase	9
3.6 Posttherapeutisches Prozedere	10
3.6.1 Allgemeines Vorgehen	10
3.6.2 Eigene Nachsorgeuntersuchung	10
3.6.3 Remissionsstatus und lokoregionäres Rezidiv	10
3.6.4 Fernmetastasen	11
3.6.5 Zweittumoren	11
3.6.6 Todesursachen	11
3.7 Statistische Auswertung	11
3.7.1 Begriffsbestimmungen und statistische Endpunkte	12
3.7.1.1 Erstdiagnose	12
3.7.1.2 Lokoregionäre Kontrolle	12
3.7.1.3 Metastasenfreies Überleben	12

3.7.1.4	Krankheitsfreies Überleben	13
3.7.1.5	Zweitkarzinom-Freiheit	13
3.7.1.6	Gesamtüberleben	13
3.7.1.7	Krankheitsspezifisches Überleben	13
3.7.2	Potentielle prognostische Einflussgrößen	13
3.7.2.1	Patientenabhängige Einflussgrößen	13
3.7.2.2	Tumorabhängige Einflussgrößen	14
3.7.2.3	Therapieabhängige Einflussgrößen	14
3.7.2.4	Prognostische Bedeutung von Verlaufsergebnissen	15
3.7.3	Übersicht über univariate Untersuchungen	15
3.7.4	Multivariate Untersuchungen	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Patientenkollektiv	17
4.1.1	Alter und Geschlecht	17
4.1.2	Allgemeinzustand nach ECOG	17
4.1.3	Prätherapeutischer Hämoglobinwert	18
4.1.4	Frühere Tumorerkrankungen	18
4.2	Tumorcharakteristika	18
4.2.1	Lokalisation des Primärtumors	19
4.2.2	T-Stadium	19
4.2.3	N-Stadium	20
4.2.4	Fernmetastasierung vor Therapiebeginn	20
4.2.5	UICC-Stadium	20
4.2.6	Histologischer Differenzierungsgrad	21
4.2.7	Lymphknoten-Sonographie	22
4.3	Therapie	24
4.3.1	Vorausgegangene Operationen	24
4.3.2	Applizierte Strahlentherapie und zeitlicher Verlauf	24
4.3.3	Applizierte simultane Chemotherapie	25
4.4	Nachbeobachtung	26
4.4.1	Zeitraum	26
4.4.2	Remissionsstatus nach Abschluss der Therapie	26
4.4.3	Lokoregionäre Kontrolle	27
4.4.4	Metastasenfreies Überleben	28
4.4.5	Krankheitsfreies Überleben	30
4.4.6	Zweittumoren und zweittumorfrees Überleben	30
4.4.7	Gesamtüberleben	31
4.4.8	Todesursachen	32
4.4.9	Krankheitsspezifisches Überleben	33
4.5	Potentielle prognostische Einflussgrößen	34
4.5.1	Alter	34
4.5.2	ECOG	34
4.5.3	Prätherapeutischer Hämoglobinwert	35
4.5.4	Tumorlokalisierung	36

4.5.5	T-Stadium	38
4.5.6	N-Stadium	40
4.5.7	UICC-Stadium	41
4.5.8	Histologischer Differenzierungsgrad	43
4.5.9	Sonographischer Malignitätsscore (MMCC)	44
4.5.10	Applizierte Gesamtdosis	48
4.5.11	Bestrahlungspause	49
4.5.12	Applikation von Chemotherapie	49
4.5.13	Remissionsstatus nach Therapie	51
4.5.14	Lokoregionäre Kontrolle	53
4.5.15	Metastasenfreiheit	55
4.6	Gesamtübersicht univariate Analysen	56
4.7	Ergebnisse der multivariaten Analysen	58
4.7.1	Multivariate Analysen der LRC	58
4.7.2	Multivariate Analysen des MFS	58
4.7.3	Multivariate Analysen des OS	59
5	Diskussion	61
5.1	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	61
5.2	Bewertung der prognostischen Faktoren	63
5.3	Ausblick	67
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis	73
8	Anhang	78
8.1	Fragebögen an ärztliche Kollegen	78
8.1.1	Anfrage bezüglich lebender Patienten	78
8.1.2	Anfrage bezüglich verstorbener Patienten	80
8.2	TNM Klassifikation und histopathologisches Grading	82
8.3	UICC-Stadieneinteilung (6. Auflage, 2002 [43])	84
8.4	Klassifikation des Allgemeinzustands nach ECOG und Karnofsky	84
8.5	Dokumentationsbogen der eigenen Nachsorgeuntersuchung	86
9	Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AZ	Allgemeinzustand
Cis	Carcioma in situ
CR	complete response
CRP	C-reaktives Protein
DFS	disease-free-survival = krankheitsfreies Überleben
DSS	disease-specific-survival = krankheitsspezifisches Überleben
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
FSP	freedom from secondary primary = Zweittumorfreiheit
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
Hb-Wert	Hämoglobin-Wert
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LRC	locoregional control = lokoregionäre Kontrolle
MFS	metastasis-free-survival = metastasenfrees Überleben
MKG	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
MMCC	maximal malignancy criteria count = maximale Anzahl erfüllter sonographischer Malignitätskriterien in einem Lymphknoten des Patienten
n.s.	nicht signifikant
OS	overall survival = Gesamtüberleben
PD	progressive disease
PR	partial response
RR	relatives Risiko
SD	stable disease
TNM	Tumorklassifikation: T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über univariate Analysen für verschiedene Endpunkte	15
Tab. 2: Verteilung der ECOG-Werte im Patientenkollektiv	18
Tab. 3: Verknüpfung von T- und N-Stadium im Gesamtkollektiv	20
Tab. 4: Definition der UICC-Stadien	21
Tab. 5: Zusammenfassung der Daten zum Patientenkollektiv und den Tumor- charakteristika	23
Tab. 6: Gründe für Abweichungen von der im Protokoll vorgesehenen Gesamtdosis der Strahlentherapie.....	24
Tab. 7: Übersicht über die simultan verabreichten Chemotherapeutika	25
Tab. 8: Gründe für den Nichterhalt einer simultanen Chemotherapie	26
Tab. 9: Ergebnisse der posttherapeutischen Remissionsprüfung	27
Tab. 10: Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation für a) LRC, b) MFS und c) OS.....	36
Tab. 11: Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf die lokoregionäre Kontrolle	51
Tab. 12: Vierfeldertafel zum Einfluss des lokoregionären Rezidivs auf das Überleben	53
Tab. 13: Vierfeldertafel zum Einfluss einer systemischen Metastasierung auf das Überleben	55
Tab. 14: Übersicht der univariaten Analysen für die Endpunkte LRC, MFS und OS	57
Tab. 15: Ergebnisse ausgewählter Studienprotokolle im Vergleich zu eigenen Daten .	62

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv	17
Abb. 2: Verteilung der Primärtumorlokalisationen im Gesamtkollektiv	19
Abb. 3: Verteilung der T-Stadien im Gesamtkollektiv	19
Abb. 4: Verteilung der N-Stadien im Gesamtkollektiv	20
Abb. 5: Verteilung der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv	21
Abb. 6: Verteilung der G-Stadien im Gesamtkollektiv	22
Abb. 7: Verteilung des MMCC-Score im Kollektiv	22
Abb. 8: Lokoregionäre Kontrollrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	28
Abb. 9: Lokalisationen der Fernmetastasen bei n=34 Patienten	29
Abb. 10: Metastasenfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	29
Abb. 11: Krankheitsfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	30
Abb. 12: Freiheit von einem Zweittumor nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	31
Abb. 13: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	32
Abb. 14: Krankheitsspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	33
Abb. 15: Einfluss des prätherapeutischen ECOG auf das Gesamtüberleben	35
Abb. 16: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit cT1-2 versus cT3 versus cT4	38
Abb. 17: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit cT1-3 versus cT4	39
Abb. 18: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit cT1-3 versus cT4	40
Abb. 19: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten der UICC-Stadien I-III versus Stadium IV	42
Abb. 20: Metastasenfreie Überlebensraten für Patienten der UICC Stadien I-III versus Stadium IV	43
Abb. 21: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit MMCC 1-4 versus MMCC 5-8	45
Abb. 22: Metastasenfreie Überlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 versus MMCC 5-6 versus MMCC 7-8	46
Abb. 23: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 versus MMCC 5-6 versus MMCC 7-8	47
Abb. 24: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 versus MMCC 5-8	48
Abb. 25: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit simultaner Chemotherapie versus Patienten ohne Chemotherapie	50
Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf die lokoregionäre Kontrolle	52
Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf das Gesamtüberleben	53
Abb. 28: Einfluss des Auftreten eines Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben	54
Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des lokoregionären Rezidivs auf das krankheitsspezifische Überleben	55

Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer systemischen Metastasierung auf das
Gesamtüberleben56

1 Einleitung

Die Schätzungen der Krebsstatistik für das Jahr 2009 lagen bei über 48.000 Neuerkrankungen für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region in den USA [24]. Somit handelt es sich bei dieser Krebserkrankung um eine häufig gestellte Diagnose.

Eine Strahlentherapie ist noch immer die alleinige kurative Therapiemöglichkeit zur Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals-Malignome (UICC Stadium III und IV), die aufgrund ihrer Ausdehnung chirurgisch nicht reseziert werden können. Die hohe lokoregionäre Rezidivrate dieser Tumoren führt jedoch häufig zu einem Therapieversagen, so dass die 2-Jahres-Überlebensraten für diese Patienten nach alleiniger, konventionell fraktionierter Strahlentherapie in der Vergangenheit bei unter 30% lagen [2, 41].

Fraktionierungsschemata

Um diese ungünstige Ausgangssituation zu verbessern, wurden seit 1990 in randomisierten Studien verschiedene strahlentherapeutische Ansätze unter strahlenbiologischen Gesichtspunkten verfolgt. Drei Fraktionierungsprotokolle wurden dabei - oft in modifizierter Form - angewandt:

Bei der *konventionellen* Fraktionierung werden täglich an fünf Tagen pro Woche 1,8 - 2 Gy verabreicht, bis zu einer üblichen Gesamtdosis in der primären Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren von 66 - 70 Gy.

Die *Hyperfraktionierung* ermöglicht eine Aufteilung der Gesamtdosis in eine größere Anzahl kleinerer Fraktionen (1 - 1,6 Gy), die typischerweise zweimal täglich verabreicht werden. Tumorbiologisch dient eine Hyperfraktionierung der Schonung des spät reagierenden Normalgewebes (Rückenmark, Bindegewebe, Knochen) und verringert dadurch das Risiko für das Auftreten von Spätnebenwirkungen. Hierdurch wird eine Steigerung der Gesamtdosis um 10 - 15% ohne signifikante Zunahme der Spättoxizität ermöglicht.

Die *akzelerierte* Fraktionierung beinhaltet eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (z.B. durch Einschluss der Wochenenden in die Therapie) bei Applikation der gleichen Gesamtdosis und unter Beibehaltung der konventionellen Dosis pro Fraktion von 1,8 - 2 Gy [22]. Dadurch soll dem Phänomen der klonogenen Tumorzellrepopulierung entgegengewirkt werden, die meist in der zweiten Hälfte einer Therapie durch Bestrahlung auftritt.

Die *concomitant boost-Technik*, als eine Kombination aus akzelerierter und hyperfraktionierter Bestrahlung, bestrahlt dabei ab der 4. Behandlungswoche mit 2 Fraktionen täglich. Dadurch wird eine lokale Dosiserhöhung im makroskopischen Tumorbereich erreicht und auch die Gesamttherapiezeit verkürzt. Ang et al. [3] untersuchten den optimale Zeitpunkt für die Applikation des concomitant boost in der Behandlungsphase. Die Tumorkontrolle war signifikant besser, wenn die Gabe des Boost in den letzten 2-2,5 Wochen der Behandlung erfolgte, also in der Therapiephase, in der die Tumorzellrepopulierung verstärkt auftritt.

Die EORTC 22851 [23] kam zu dem Ergebnis, dass ein akzeleriert-hyperfraktioniertes split-course Schema im Vergleich zur Standard-Fraktionierung die lokoregionäre Kontrolle signifikant verbessert. In einer randomisierten Studie mit 512 Patienten zeigte

sich nach 5 Jahren eine Differenz von 13% zwischen den beiden untersuchten Therapiegruppen bezüglich der lokoregionären Kontrolle (46% versus 59%).

In die Phase III-Studie der RTOG 9003 [19] wurden 1073 Patienten eingeschlossen. Das Ergebnis zeigte im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung eine Überlegenheit für die Therapiegruppen, die hyperfraktioniert oder nach concomitant boost-Schema behandelt wurden. Die Überlegenheit zeigte sich vor allem in der signifikant besseren lokoregionären Kontrolle und in einem positiven Trend für das krankheitsfreie Überleben. Allerdings gingen diese Ergebnisse mit einer höheren Rate an akuten Nebenwirkungen einher. Diese Differenz zeigte sich jedoch für die Spätnebenwirkungen der Therapie nicht.

Simultane Radiochemotherapie

Da sich in den oben genannten Studien das Gesamtüberleben durch die Hyperfraktionierung und Akzelerierung jedoch nicht zufriedenstellend verbesserte, suchte man nach neuen Methoden und evaluierte die simultane Gabe von Chemotherapeutika.

Die meisten Kopf-Hals-Tumore bestehen aus einer heterogenen Tumorzell-Population, oft existieren nebeneinander sowohl gut oxygenierte als auch hypoxische Zellen [1, 20]. Die hohe Rezidivrate der Plattenepithelkarzinome wird unter anderem auf die verringerte toxische Wirkung der Strahlung in hypoxischen Tumorzellen zurückgeführt. Zudem tritt ab der 3. Therapiewoche das Problem der akzelerierten Repopulierung der Tumorzellen auf, welche ebenfalls zu einer Strahlentoleranz führt [18, 22].

Seitdem diese Probleme identifiziert sind, versucht man durch die Anwendung von Radiotherapie und die simultane Gabe von Chemotherapeutika die Strahlenresistenz in den Griff zu bekommen. Eine Meta-Analyse der MACH-NC [33] zeigte, dass die Zugabe einer Chemotherapie zur Strahlentherapie einen kleinen, aber signifikanten Vorteil (4% nach 5 Jahren) für das Überleben der Patienten brachte. Dabei zeigte sich die Gabe einer simultanen Chemotherapie im Vergleich zu einer sequentiellen oder adjuvanten Chemotherapie überlegen. In einigen Studien wurde eine Chemotherapie simultan zu konventionell fraktionierter Strahlenbehandlung eingesetzt [11], in anderen Studien simultan zu hyperfraktionierter [7, 25] oder hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie [15, 16, 41]. Es wurden verschiedene Zytostatikakombinationen und Dosierungen getestet. Dabei wurden hauptsächlich die Medikamente 5-FU, Cisplatin, Carboplatin und Mitomycin eingesetzt.

Vor allem das Chemotherapeutikum Mitomycin C zeigte eine vielversprechende zytotoxische Wirkung auf hypoxische Tumorzellen [10, 36].

Aufgrund dieser Entwicklungen und den damit verbundenen verbesserten Ergebnissen in der zuvor frustrierten Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren, wurde auch unser Patientenkollektiv mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiochemotherapie behandelt.

Die signifikante Überlegenheit dieser Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie – sowohl im Hinblick auf die lokoregionäre Kontrolle, als auch im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben – konnte in späteren Auswertungen und nachfolgenden Studien bestätigt werden [8, 9, 14, 39].

Einflussgrößen auf Krankheitsverlauf und Überleben

Für die Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs und seiner individuellen Prognose sind aus der Literatur für Kopf-Hals-Tumoren verschiedene Einflussgrößen bekannt.

Cerezo et al. [12] beschäftigten sich bereits frühzeitig mit dieser Thematik. In ihren Analysen zeigten sich die Tumorlokalisierung, sowie die Tumorausdehnung und der Lymphknotenstatus als entscheidende Faktoren für das Überleben und die lokoregionäre Kontrolle.

Spätere Studien unterstützen diesen Einfluss tumorabhängiger Parameter auf die Prognose eines Patienten. Eine regionäre Lymphknotenmetastasierung [8, 15, 34], ein fortgeschrittenes Tumorstadium [14, 35], sowie ein niedriger Differenzierungsgrad [8], oder eine unzureichende Tumoroxygenierung [29, 38] sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Daneben wurden auch patientenabhängige Parameter, wie das Alter [39], Geschlecht, der Allgemeinzustand [34] oder der prätherapeutische Hämoglobinwert [13, 14, 17, 26] analysiert.

In einer prospektiven Phase II Studie wurde bereits die prognostische Bedeutung der prätherapeutischen Eingruppierung verdächtiger Lymphknoten nach bestimmten Malignitätskriterien durch Ultraschall bei 50 Patienten untersucht [37]. Die Bestimmung des MMCC - (Maximal Malignancy Criteria Count) Wertes stellte sich dabei als starker, unabhängiger Prognosefaktor dar und als prädiktiv für die Aggressivität einer Erkrankung.

Die Erforschung der Wertigkeit von prognostischen Faktoren ist essentiell, um die Tumorthherapie individualisieren zu können und damit die Therapie für den Einzelnen optimal zu gestalten

2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der retrospektiven Auswertung einer mono-institutionellen Serie von konsekutiven Kopf-Hals-Tumorpatienten am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Alle Patienten wurden mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie nach dem concomitant boost-Schema behandelt und falls möglich, mit einer simultanen Chemotherapie.

Ein Ziel der Arbeit ist es, heraus zu finden, ob sich die publizierten Studienergebnisse mit hyperfraktioniert-akzelerierter Radiochemotherapie, die an positiv selektionierten Patientenkohorten gewonnen wurden, auch außerhalb von Studien für nicht-selektierte Patienten reproduzieren lassen. Dazu werden die eigenen Daten zur lokoregionären Tumorkontrolle, zur Metastasenfreiheit und zum Gesamtüberleben mit Daten aus der Literatur verglichen.

Ein Schwerpunkt der Untersuchung sind die Faktoren, die die Therapieergebnisse signifikant beeinflussen und damit auch die Prognose eines Patienten mitbestimmen.

Dabei wird zwischen Einflussgrößen seitens des Patienten (Alter, Allgemeinzustand, prätherapeutischer Hämoglobinwert), seitens des Tumors (Tumorlokalisierung, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, histologischer Differenzierungsgrad, sonographischer Malignitätsscore) und außerdem seitens der Therapie (applizierte Gesamtdosis, Bestrahlungspausen, Applikation von Chemotherapie), sowie der prognostischen Bedeutung von Verlaufsergebnissen (Remissionsstatus nach Therapie, lokoregionäre Kontrolle, Metastasenfreiheit) unterschieden. Es soll untersucht werden, welche dieser Parameter den stärksten Einfluss auf die Prognose haben und welche Schlussfolgerungen sich aus diesen Erkenntnissen für die zukünftige Therapie von Kopf-Hals-Tumor-Patienten ziehen lassen.

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle konsekutiven Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, die seit Einführung des Therapieschemas im Zeitraum von Januar 2000 bis April 2006 in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit einer primären hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlenbehandlung nach dem concomitant boost - Protokoll behandelt wurden.

Die Patienten waren entweder aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorstadiums inoperabel oder hatten im Hinblick auf mögliche funktionelle oder kosmetische Beeinträchtigungen eine radikale Operation abgelehnt. Es gab keine Altersbeschränkung für das betrachtete Kollektiv. Bei Fehlen von Kontraindikationen wurde simultan zur Strahlentherapie eine Chemotherapie appliziert. Eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung galt nicht als Ausschlusskriterium.

3.2 Therapieschema

3.2.1 Hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie

Alle 132 Patienten des Kollektivs wurden mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie nach einem concomitant boost-Schema behandelt. Dieses Therapieprotokoll sieht vor, eine kumulative Gesamtdosis von 69,6 Gy auf makroskopisch erkennbare Tumoranteile in einem Zeitraum von minimal 37 Tagen zu applizieren.

Die Strahlenbehandlung erfolgt an den Werktagen Montag bis Freitag mit einem Linearbeschleuniger unter Anwendung von 6 MeV Photonen.

In den ersten 3 Therapiewochen wird eine Gesamtdosis von 30 Gy auf das Zielvolumen verabreicht. Hierfür erhält der Patient 15 Fraktionen zu je 2 Gy Einzeldosen täglich. Ab der 4. Woche beginnt die Hyperfraktionierung und Akzelerierung nach dem concomitant boost-Schema. Dabei erhält der Patient an 12 Behandlungstagen zwei Strahlendosen täglich:

Vormittags werden 1,8 Gy auf ein größeres Planungsvolumen (Primärtumor, regionäre Lymphabflusswege und Sicherheitssaum) appliziert und nachmittags eine weitere Fraktion von 1,5 Gy auf makroskopische Tumormanifestationen (Primärtumor und klinisch-radiologisch tumorbefallene Lymphknoten) verabreicht. Um eine zu hohe Toxizität der Strahlenbehandlung für das gesunde Gewebe zu vermeiden, wird ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 Stunden zwischen der Gabe der beiden Fraktionen eingehalten. Die kumulative Gesamtdosis beträgt damit 69,6 Gy für alle Tumormanifestationen und 51,6 Gy in regionären Lymphabflussgebieten ohne Metastasen.

3.2.2 Simultane Chemotherapie

Das Standardbehandlungsschema umfasst zusätzlich zur hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie auch eine simultane Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C. Die Verabreichung des Zyklus 5-FU mit einer Dosierung von 500 mg/m²/d erfolgt in der ersten Therapiewoche simultan zur Strahlenbehandlung an den Tagen 1 bis 5. Zusätzlich wird Mitomycin C in zwei Zyklen mit einer Dosis von 10 mg/m²/d am 1. und 29. Behandlungstag (d.h. in der 1. und 5. Therapiewoche) gegeben.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Strahlentherapie-Akte

Die Patientenakte diente der Erhebung von Daten über die prätherapeutische Diagnostik, die Art und die Ausdehnung der Tumorerkrankung inklusive histopathologischem Befund, Tumorklassifikation nach TNM und UICC, der Strahlenbehandlung, der applizierten Chemotherapie und der Laborparameter.

Den Strahlentherapieplänen konnte die Therapiedauer und die Gesamtdosis der Strahlenbehandlung entnommen werden und den Chemotherapieplänen die verabreichten Medikamente mit den jeweiligen Dosierungen.

Kopien aus den Tumornachsorgekalendern und die Verlaufsdokumentation gaben Auskunft über den Remissionsstatus und den letzten ärztlichen Kontakt des Patienten in der Klinik für Strahlentherapie.

Jeder Patient wurde zu Beginn der Behandlung am Klinikum nach seinem behandelnden Hausarzt oder niedergelassenen Facharzt befragt. Dadurch wurde eine spätere Kontaktaufnahme zu diesen Personen möglich. Ebenso wurden die Telefonnummern der Patienten in der Akte vermerkt.

Diese Basisdokumentation wurde durch umfangreiche weitere Recherche durch die im Folgenden genannten Quellen ergänzt.

3.3.2 Klinikums-interne elektronische Dokumentation (SAP)

Da nicht alle Patienten zur Nachsorge in die Klinik für Strahlentherapie kamen, sondern auch in der Hals-Nasen-Ohrenklinik bzw. der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie nach- und weiterbehandelt wurden, konnten Informationen über den letzten Kontakt und den Remissionsstatus aufgrund dokumentierter Biopsien, Operationen oder radiologischer Untersuchungen in der klinikums-internen elektronischen Patientenakte (SAP) eingesehen werden. Auch eine Information zu Todesfällen von Patienten auf anderen Stationen im Haus war auf diesem Wege verfügbar.

3.3.3 Archive der HNO- und MKG- Kliniken

Konnte als letzter Kontakt ein Besuch in der Hals-Nasen-Ohrenklinik oder in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie im Haus eruiert werden, lag aber keine Auskunft über den Remissionsstatus vor, so wurde eine Akteneinsicht direkt in den Archiven der jeweiligen Kliniken im Haus erbeten.

3.3.4 Fax an Haus- bzw. niedergelassene Fachärzte

Eine weitere wichtige Informationsquelle waren die klinikexternen, weiterbetreuenden Haus- oder Fachärzte der Patienten. An viele dieser Kollegen konnten selbstentworfenen Fragebögen (siehe Anhang 8.1 Fragebögen an ärztliche Kollegen) als Fax geschickt werden, um weitere Information zum aktuellen Gesundheitszustand, letzten Kontakt, gegebenenfalls dem Todeszeitpunkt oder der Todesursache des Patienten einzuholen.

3.3.5 Telefonate mit Patienten, Angehörigen, Haus- und Fachärzten

Folgte keine Rückmeldung auf das Fax oder war die letzte Information über den Patienten unzureichend, so wurde direkt per Telefon versucht einen persönlichen Kontakt, entweder zum Patienten selbst, Angehörigen oder dem betreuenden Haus- bzw. niedergelassenen Facharzt herzustellen. Alle vermeintlich noch lebenden Patienten wurden telefonisch zu einer eigens organisierten Nachsorgeuntersuchung (siehe 3.6.2 Eigene Nachsorgeuntersuchung) in die Klinik für Strahlentherapie eingeladen und dort eingehend untersucht und zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand und Spätnebenwirkungen der Therapie befragt.

3.3.6 Tumorregister München und Einwohnermeldeamt

Auf Anfrage bezüglich einer Datenerhebung für diese Arbeit stellte das Tumorregister München die dort gespeicherten Daten zu den betreffenden Patienten zur Verfügung. Darunter fanden sich Angaben zum Remissionsstatus, dem Auftreten von Metastasen oder eines Zweitkarzinoms, sowie der Vermerk zum Zeitpunkt des Todes.

3.3.7 Datenbank

Die gesammelten Informationen wurden in eine neu entwickelte Access-Datenbank eingetragen. Diese enthielt thematisch sortierte Tabellen für die unterschiedlichen Parameter. Es existierte bereits eine Datenbank mit älteren, weniger umfangreichen Daten zu 61 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. Diese früheren Daten wurden ebenfalls in die neue Access-Datenbank übertragen, aktualisiert und ergänzt.

Am Ende der Datenerhebung konnten über Verknüpfungen der einzelnen Tabellen untereinander Abfragen durchgeführt werden. Diese Abfragen bildeten die Grundlage der weiteren Analysen mit den Programmen Excel und SPSS (siehe 3.7 Statistische Auswertung).

3.4 Prätherapeutisches Prozedere

3.4.1 Diagnosestellung und Tumorstaging

Die Diagnosen der Kopf-Hals-Tumore wurden alle vor Therapiebeginn durch Biopsien aus dem makroskopisch sichtbaren Tumorareal und anschließender Beurteilung durch den Pathologen gesichert. Die Entnahme der Biopsien erfolgte durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte oder Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen. Zur Einschätzung der Tumorausdehnung und Therapieplanung wurden Spiegeluntersuchungen,

Panendoskopien und bildgebende Verfahren der Kopf-Hals-Region (Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie) eingesetzt. Eine Organmetastasierung wurde mittels konventioneller Röntgenuntersuchung des Thorax (ggf. Ergänzung durch Computertomographie des Thorax), Abdomensonographie und, falls erforderlich, einer Skelettszintigraphie ausgeschlossen.

3.4.2 Klassifikation nach TNM und UICC

Zur Klassifikation der Tumore wurde das TNM-System der 6. Auflage, 2002 ([43], siehe Anhang 8.2 TNM-Klassifikation und histopathologisches Grading) verwendet. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der UICC-Klassifikation ([43], siehe Anhang 8.3 UICC-Stadieneinteilung). Da in den zur Verfügung stehenden Daten oft nicht ausreichend zwischen T4a und T4b unterschieden wurde, werden diese Daten im Ergebnisteil unter Stadium T4 zusammengefasst.

Daher kann aber auch keine Unterscheidung hinsichtlich UICC-Stadium IVA oder IVB getroffen werden.

3.4.3 Lymphknoten-Sonographie

Neben Palpation, Magnetresonanztomographie und Computertomographie wurden auch Ultraschalluntersuchungen (B-mode und farbkodierte Duplexsonographie mit einem 11 MHz-Linearschallkopf) der zervikalen Lymphknotenregionen I bis VI zur Verfeinerung des nodalen Stagings eingesetzt. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des MMCC (Maximal Malignancy Criteria Count), einem prognostischen Parameter, der in einer systematischen zervikalen Lymphknotenultraschallsonographie bei Kopf-Hals-Tumoren erhoben werden kann.

Die Evaluation erfolgt hierzu nach 8 etablierten Malignitätskriterien:

- Inhomogenes Binnenechomuster
- Irreguläre Oberfläche
- Fehlender Hilus
- Abrundung
- Konglomeratbildung
- Intranodale zystische Nekrose
- Pathologisches Gefäßmuster
- Gewebsinfiltration

Für jedes erfüllte Malignitätskriterium wird ein Punkt vergeben und die Summe der Punkte für jeden einzelnen Lymphknoten ermittelt. Der (Index-)Lymphknoten mit den meisten Punkten wird als repräsentativ für den jeweiligen Tumor angesehen, sein Punktestand bildet den MMCC, d.h. die höchste Punktzahl, die dieser Patient in einem einzelnen Lymphknoten aufweist. Der MMCC war in einer ersten Untersuchung an Kopf-Hals-Patienten von prognostischer Bedeutung für die lokoregionäre Kontrolle, Metastasierungsrate und Gesamtüberleben. Er gilt damit als ein Maß für die Aggressivität eines Tumorgeschehens [37].

3.4.4 Allgemeine Therapievorbereitung

Der Zahnstatus jedes Patienten wurde prätherapeutisch erhoben und eine erforderliche Zahnsanierung bis spätestens 10 Tage vor Therapiebeginn abgeschlossen. Patienten, die über einen Gewichtsverlust größer 5% innerhalb von 3 Monaten vor Therapiebeginn berichteten und/oder ausgeprägte akute Schluckstörungen hatten, wurden mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) versorgt. Bei Ablehnung durch den Patienten wurde alternativ ein venöses Portsystem eingepflanzt, um ggf. eine parenterale Ernährung zu gewährleisten.

Um spätere Nebenwirkungen der Therapie evaluieren zu können, wurde der Status von Mundschleimhäuten, Speicheldrüsen, Kehlkopffunktion, Geschmackssinn, Geruchssinn, Gehör und der Haut im Bestrahlungsfeld dokumentiert. Auch der Allgemeinzustand, der Appetit und das Körpergewicht wurden anamnestisch erhoben bzw. vor Therapie untersucht.

3.4.5 Allgemeinzustand nach ECOG

Die ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) Skala diente als Index zur Quantifizierung des prätherapeutischen Allgemeinzustandes der Patienten. Falls in der Patientenakte stattdessen der Karnofsky-Index angegeben war, konnte daraus der entsprechende Wert der ECOG-Skala abgeleitet werden (siehe Anhang 8.4 Klassifikation des Allgemeinzustands nach ECOG und Karnofsky).

3.4.6 Blutbild mit Hämoglobinwert

Es erfolgten vor Therapiebeginn routinemäßig bei jedem Patienten hämatologische und serologische Blutuntersuchungen (kleines Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, LDH, CRP), die zur Einstufung der Therapiefähigkeit dienten. Als prognostischer Parameter ist hierbei vor allem der prätherapeutische Hämoglobinwert interessant, der aus dem letzten Blutbild vor Therapiebeginn entnommen wurde.

3.5 Therapiephase

Die Therapie wurde unter maximaler Supportivtherapie durchgeführt. Während des ersten einwöchigen Chemotherapiezyklus und während der Therapiephase mit Hyperfraktionierung wurden die Patienten stationär betreut, in der zweiten und dritten Behandlungswoche konnte die konventionell fraktionierte Strahlentherapie auch ambulant erfolgen. Die Akuttoxizität wurde mindestens einmal wöchentlich kontrolliert und dokumentiert, um die Supportivtherapie zu optimieren und bei starken Nebenwirkungen die Therapie gegebenenfalls zu pausieren. Die Ernährung wurde durch großzügigen Einsatz der PEG oder in Einzelfällen parenteral mittels Portsystem gewährleistet. Begleitend zur Therapie wurden wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt, um bei auftretender Anämie gegebenenfalls Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren, Neutropenien rechtzeitig zu erkennen oder bei Thrombozytopenie mit der Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu reagieren.

3.6 Posttherapeutisches Prozedere

3.6.1 Allgemeines Vorgehen

Jeder Patient wurde 6 Wochen nach Therapieende zu einer ersten strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung einbestellt. Weitere Untersuchungen waren 3, 6, 12, 18, 24 und 36 Monate später geplant. Die Ergebnisse wurden in einem Tumornachsorgekalender festgehalten.

Jede Nachsorgeuntersuchung war mit einer klinischen Kontrolle der Primärtumorregion und zervikalen Lymphabflusswege verbunden, ergänzt durch bildgebende Verfahren. In den Monaten 3 und 6 nach Therapie wurde eine CT oder MRT-Untersuchung der Kopf-Hals-Region zur bildgebenden Beurteilung der Tumorremission durchgeführt. Die Nachsorge wurde insgesamt sowohl von der Klinik für Strahlentherapie, als auch von den zuweisenden Kliniken der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar gestaltet.

3.6.2 Eigene Nachsorgeuntersuchung

Zu einer eigens im Rahmen dieser Arbeit angebotenen Nachsorgeuntersuchung konnten 12 der 56 lebenden Patienten telefonisch motiviert werden. Hierbei wurde die Region des Primärtumors gespiegelt und die zervikalen Lymphknotenregionen klinisch untersucht. Auch das aktuelle Verhalten gegenüber bekannten Risikofaktoren wie dem Zigarettenrauchen und der Konsum von Alkohol wurde erfragt und dokumentiert. Außerdem folgte ein ausführliches Patientengespräch zu noch bestehenden Spätnebenwirkungen durch die erhaltene Therapie. Abschließend füllten die Patienten einen QLQ-Fragebogen zur Beurteilung ihrer aktuellen Lebensqualität aus. Die Auswertung der Therapienebenwirkungen in diesem Patientenkollektiv ist Gegenstand einer anderen Arbeit.

Für diese Nachsorgeuntersuchung wurde ein eigener Bogen zur genauen Dokumentation entworfen (siehe Anhang 8.5 Dokumentationsbogen der eigenen Nachsorgeuntersuchung).

3.6.3 Remissionsstatus und lokoregionäres Rezidiv

Der Remissionsstatus wurde bei jedem Patienten unmittelbar nach Abschluss der Therapie mittels Bildgebung erhoben.

In der Auswertung wurde das günstigste Behandlungsergebnis bei Therapieende bzw. bei Kontrolluntersuchungen nach 3 oder 6 Monaten berücksichtigt.

Folgende Definitionen der WHO von 1979 wurden zur Bewertung der Tumorrückbildung verwendet [42]:

- **Komplette Remission (CR = complete response):** Vollständige Rückbildung aller messbaren / evaluierbaren Tumorbefunde durch 2 Kontrollen (Intervall: ≥ 4 Wochen)
- **Partielle Remission (PR = partial response):** Größenabnahme der Summe aller Flächenprodukte (= Produkt der 2 größten Tumor-Durchmesser) aller

Tumorbefunde um $\geq 50\%$ für ≥ 4 Wochen, ohne neue Tumormanifestationen oder Progress weiterer Tumorbefunde

- **Stabile Erkrankung (SD = stable disease):** Es liegt weder eine PR noch eine PD vor
- **Progression (PD = progressive disease):** Auftreten neuer Tumorkläsionen oder mehr als 25%ige Größenzunahme in einem oder mehreren Herde

Vom Remissionsstatus abzugrenzen ist das lokoregionäre Rezidiv.

Für einen Patienten, der sich nach Behandlungsende in einer CR befand, wurde der Tag, an dem ein Neuauftreten von Tumor diagnostiziert wurde, als lokoregionäres Rezidiv gewertet.

Eine PR oder SD galt bis zum Tag des eindeutigen Progresses oder einer erforderlichen salvage-OP als lokale Kontrolle und ab diesem Zeitpunkt dann als Rezidiv.

Ein Progress bei Therapieabschluss wurde gleich als fehlende lokoregionäre Kontrolle gewertet.

3.6.4 Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen wurde nur als Ereignis gewertet, wenn diese vom Kopf-Hals-Tumor ausgingen. Ging die Metastasierung von einem Zweittumor aus und konnte diesem auch histologisch zugeordnet werden, so galt der Patient bezüglich seines Kopf-Hals-Tumors als metastasenfrei. In der Beschreibung ihrer Lokalisationen werden die Fernmetastasen nach Organsystemen zusammengefasst. Eine Fernmetastasierung in Lymphknoten liegt vor bei Lymphknotenmetastasen außerhalb der regionären Lymphabflussgebiete von Kopf-Hals-Tumoren.

3.6.5 Zweittumoren

Unter dem Begriff „Zweittumoren“ werden in dieser Arbeit alle malignen Tumorerkrankungen aufgefasst, die nach der Diagnose des Kopf-Hals-Tumors neu aufgetreten sind.

3.6.6 Todesursachen

Als Todesursachen wurden im untersuchten Kollektiv die folgenden vier Möglichkeiten unterschieden:

- primärtumorbedingt (d.h. durch den behandelten Kopf-Hals-Tumor)
- zweittumorbedingt (d.h. durch einen nach Strahlenbehandlung neu aufgetretenen Zweittumor)
- nicht tumorbedingt
- unbekannt

3.7 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit der Version 15,0 des Statistik-Programms SPSS ausgewertet.

Zunächst wurden alle für die Auswertung relevanten Variablen aus den verschiedenen Tabellen der Access-Datenbank in eine große SPSS-Tabelle übertragen.

Der nächste Schritt galt der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die sechs verschiedenen Endpunkte: Lokoregionäre Kontrolle (LRC), metastasenfrees Überleben (MFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), zweittumorfrees Überleben (FSP), Gesamtüberleben (OS) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS).

Generell gilt für Kaplan-Meier-Kurven folgendes: Für jeden Patienten wird definiert, ob ein Ereignis (z.B. Rezidiv) eingetreten (=1) oder nicht eingetreten (=0) ist.

Zusätzlich muss ein Beobachtungszeitraum angegeben werden. Tritt das jeweilige Ereignis ein, bezieht sich dieser Zeitraum von der histologischen Diagnose des behandelten Tumors bis zur Diagnose des Ereignisses und führt zu diesem Zeitpunkt zur Stufenbildung der Kaplan-Meier-Kurve.

Bei Ausbleiben des Ereignisses ist der Tag des letzten Kontakts bzw. der letzten Information das Ende der Beobachtungszeit. So lange wird dieser Patient im betrachteten Kollektiv berücksichtigt und danach zensiert, die Kurve verbleibt dabei auf gleichem Niveau.

Neben der Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtkollektiv wurden für verschiedene Endpunkte mögliche Einflussgrößen zunächst univariat untersucht, indem Unterschiede zwischen Subgruppen mittels logrank-Test auf ihre Signifikanz getestet wurden. Einzelheiten sind im Abschnitt 3.7.2 dargestellt. Für die Endpunkte lokoregionäre Kontrolle, metastasenfrees Überleben und Gesamtüberleben wurden zusätzlich multivariate Analysen mit allen Einflussgrößen durchgeführt, die im univariaten Test prognostisch signifikant waren oder zumindest einen Trend aufwiesen, siehe Abschnitt 3.7.4.

3.7.1 Begriffsbestimmungen und statistische Endpunkte

3.7.1.1 Erstdiagnose

Als Datum der Erstdiagnose wurde das Biopsiedatum herangezogen. Dieses Datum dient in den Berechnungen für alle unten beschriebenen Zeiträume als Ausgangspunkt.

3.7.1.2 Lokoregionäre Kontrolle

Die lokoregionäre Kontrolle (locoregional control, LRC) liegt nur bei den Patienten vor, die im Beobachtungszeitraum weder ein Lokalrezidiv noch ein regionäres Rezidiv, das heißt eine zervikale Lymphknotenmetastasierung, aufweisen. Als Ereignisse, die zum Abfall der Kaplan-Meier-Kurve führen, werden das Auftreten eines Lokalrezidiv und / oder das Auftreten eines regionären Rezidivs gewertet.

Bei Nichteintreten dieser Ereignisse wird der Patient am Ende seines Beobachtungszeitraums oder am Todestag zensiert.

3.7.1.3 Metastasenfrees Überleben

Das metastasenfrees Überleben (metastasis-free survival, MFS) beschreibt den Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt oder Tod bei Nichtauftreten von Fernmetastasen. Die erste im Verlauf aufgetretene systemische Metastasierung ist das relevante Ereignis und führt zum Abfall der Kaplan-Meier-Kurve.

3.7.1.4 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) beschreibt das Ausbleiben der drei Ereignisse Lokalrezidiv, regionäre Lymphknotenmetastasierung oder systemische Metastasierung von der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt oder Todestag. Es setzt sich somit aus der lokoregionären Kontrolle und dem metastasenfremen Überleben zusammen.

Ein Lokalrezidiv, ein Lymphknoten-Rezidiv oder eine systemische Metastasierung sind die Ereignisse, die jeweils zur Stufenbildung in der Kaplan-Meier-Kurve führen.

Falls bei einem Patienten zwei oder sogar alle drei Ereignisse im Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgetreten sind, so wird das früheste Ereignis gewertet.

3.7.1.5 Zweitkarzinom-Freiheit

Die Zweitkarzinom-Freiheit (freedom from secondary primary, FSP) beschreibt den Anteil der Patienten, bei denen von der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt oder Tod kein neuer Zweittumor aufgetreten ist.

3.7.1.6 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) berücksichtigt für jeden lebenden Patienten den Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum letzten Kontakt. Als Ereignisse gelten hier alle Todeseintritte unabhängig von der Ursache.

3.7.1.7 Krankheitsspezifisches Überleben

Bei der Ermittlung des krankheitsspezifischen Überlebens (disease-specific survival, DFS) wird die Todesursache berücksichtigt. Ausschließlich Todesfälle aufgrund des behandelten Kopf-Hals-Tumors werden als Ereignisse gewertet und führen zur Stufenbildung in der Kaplan-Meier-Kurve. Alle übrigen Patienten, die aufgrund anderer Ursachen verstorben sind oder noch leben, werden am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert.

3.7.2 Potentielle prognostische Einflussgrößen

3.7.2.1 Patientenabhängige Einflussgrößen

Von den möglichen patientenabhängigen Einflussgrößen wurden das Alter der Patienten, ihr Allgemeinzustand (nach ECOG) und der prätherapeutische Hämoglobinwert untersucht.

Der Parameter „Patientenalter“ wurde am Altersmedian, der bei 60 Jahren lag, unterschieden und das Kollektiv anhand dieses Wertes in zwei Subgruppen unterteilt (< 60 Jahre versus \geq 60 Jahre).

Die Analyse der Einflussgröße ECOG erfolgte mittels Unterteilung des Kollektivs in zwei Subgruppen – Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) versus Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2-3).

Die Untersuchung des prätherapeutischen Hämoglobinwertes als Einflussgröße erfolgte durch Unterteilung der Patienten in die Gruppen mit einem Hämoglobinwert \leq 12 mg/dl und $>$ 12 mg/dl. Bei der Auswertung des Hämoglobinwertes gilt es zu beachten, dass nicht zwischen den Werten von Männern und Frauen unterschieden wird, da die Frauengruppe ein sehr kleines Kollektiv mit nur 20 Patientinnen darstellt.

Diese drei patientenbezogenen Prognosefaktoren wurden auf das OS getestet, der Prognosefaktor „prätherapeutischer Hämoglobinwert“ zudem auf die LRC und der ECOG auf das DSS.

3.7.2.2 Tumorabhängige Einflussgrößen

Zu den möglichen tumorabhängigen Einflussgrößen zählen die Lokalisation des Tumors, das T-Stadium, das N-Stadium, das UICC-Stadium, der histologische Differenzierungsgrad, sowie der sonographische Malignitätsscore.

Bei der Tumorlokalisierung wurden zunächst Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx bzw. CUP getrennt ausgewertet und im weiteren dem Ergebnis entsprechend sinnvoll zusammengefasst. In der Literatur stellen sich Larynxkarzinome vergleichsweise günstig und Hypopharynx-Karzinome eher als prognostisch ungünstig dar.

Für die Untersuchung der prognostischen Bedeutung des T-Stadiums wurden die Stadien cT1 und cT2 zusammengefasst und mit dem Stadium cT3 und dem Stadium cT4 verglichen.

Die Analyse des Lymphknotenstatus erfolgte durch Unterteilung der Patienten in zwei Subgruppen cN0 versus cN1-3, weitere Unterteilungen erschienen aufgrund der kleinen Zahlen nicht sinnvoll.

Für die prognostische Bedeutung des UICC-Stadiums wurden ebenfalls zwei Subgruppen gebildet. Patienten mit Stadien I-III wurden der Gruppe mit Stadium IV gegenübergestellt.

Die Untersuchung des histologischen Differenzierungsgrads der Tumoren erfolgte nach Aufteilung des Kollektivs in Patienten mit besser differenzierten Tumoren (G1-2) gegenüber Patienten mit schlechter differenzierten Tumoren (G3-4).

Zur Ermittlung der prognostischen Bedeutung des sonographischen Malignitätsscores wurde das Kollektiv in drei Subgruppen eingeteilt: Patienten mit einem niedrigen (MMCC 1-4), Patienten mit einem mittleren (MMCC 5-6) und Patienten mit einem hohen sonographisch ermittelten Malignitätsscore (MMCC 7-8).

Alle tumorbezogenen Prognosefaktoren wurden auf die Endpunkte LRC, MFS und OS getestet.

3.7.2.3 Therapieabhängige Einflussgrößen

Zu den therapieabhängigen Einflussgrößen werden die applizierte Gesamtdosis, Bestrahlungspausen und die simultane Applikation von Chemotherapeutika gezählt.

Der prognostische Einfluss einer verringerten Gesamtdosis, d.h. einer Dosis < 69 Gy, wurde auf die Endpunkte LRC und OS getestet. Patienten, die eine Dosis < 69 Gy erhalten hatten, wurden mit den Patienten verglichen, die mit einer Dosis > 69 Gy bestrahlt wurden.

Bei der Analyse der Bedeutung einer Strahlenpause (≥ 3 Tage ohne Strahlentherapie) wurden Patienten mit Strahlenpause versus Patienten ohne Unterbrechung der Therapie für die Endpunkte LRC und OS getestet.

Die prognostische Bedeutung der simultanen Gabe einer Chemotherapie wurde im Hinblick auf die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht.

Alle therapiebezogenen Faktoren wurden auf die Endpunkte getestet, bei denen ein Einfluss denkbar erschien.

3.7.2.4 Prognostische Bedeutung von Verlaufsergebnissen

Die prognostische Bedeutung der Ergebnisse Remissionsstatus, lokoregionäre Kontrolle und Metastasenfreiheit im Rahmen der Nachsorge wurde ebenfalls analysiert. Der Remissionsstatus CR versus PR, SD und PD wurde auf die Endpunkte OS und LRC getestet, die lokoregionäre Kontrolle auf OS und DSS und die Freiheit von Metastasen auf den Endpunkt OS.

Dabei wurde für den zu untersuchenden Parameter zunächst eine Vierfeldertafel erstellt und dann ein Vierfeldertest durchgeführt, mit dem sich der Chi-Quadrat-Wert bestimmen ließ. Anschließend erfolgte noch eine aktuarische Analyse nach Kaplan-Meier.

3.7.3 Übersicht über univariate Untersuchungen

Folgende Tabelle dient als Übersicht über alle durchgeführten Analysen potentieller prognostischer Einflussgrößen auf die verschiedenen Endpunkte, wie sie im Ergebnisteil ausführlich dargestellt werden.

Tab. 1: Übersicht über univariate Analysen für verschiedene Endpunkte

Prognoseparameter	LRC	MFS	OS	DSS
Alter			x	
ECOG			x	x
Prätherapeutischer Hb-Wert	x		x	
Tumorlokalisation	x	x	x	
T-Stadium	x	x	x	
N-Stadium	x	x	x	
UICC-Stadium	x	x	x	
Histologischer Differenzierungsgrad	x	x	x	
Sonographischer Malignitätsscore	x	x	x	
Gesamtdosis	x		x	
Bestrahlungspausen	x		x	
Applikation von Chemotherapie	x	x	x	
Bedeutung des Verlaufsergebnis „Remissionsstatus“	x		x	
Bedeutung des Verlaufsergebnis „Lokoregionäre Kontrolle“			x	x
Bedeutung des Verlaufsergebnis „Metastasenfreiheit“			x	

3.7.4 Multivariate Untersuchungen

Alle Prognoseparameter (bis auf die Verlaufsergebnisse), die in den univariaten Untersuchungen im logrank-Test einen Trend aufweisen, d.h. einen Chi-Quadrat-Wert $> 3,0$ ergeben, wurden in den multivariaten Untersuchungen für den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt.

Mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox wurde die Unabhängigkeit der Variablen voneinander untersucht. Außerdem lässt diese Analyse einen Rückschluss auf die Stärke eines Parameters zu.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2000 bis April 2006 wurden in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München 132 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region einer primären Strahlentherapie nach dem concomitant boost-Protokoll zugeführt. Alle Diagnosen waren vor Therapiebeginn durch Entnahme einer Biopsie histopathologisch gesichert worden.

Bei 107 Patienten (81,1%) konnte bei Fehlen von Kontraindikationen simultan zur Radiotherapie nach concomitant boost-Protokoll eine Chemotherapie durchgeführt werden.

4.1.1 Alter und Geschlecht

112 Patienten (84,8%) waren männlich, 20 (15,2%) weiblich mit einem medianen Alter von 60 Jahren und einer Spannweite von 38 bis 85 Jahren (siehe Abb. 1).

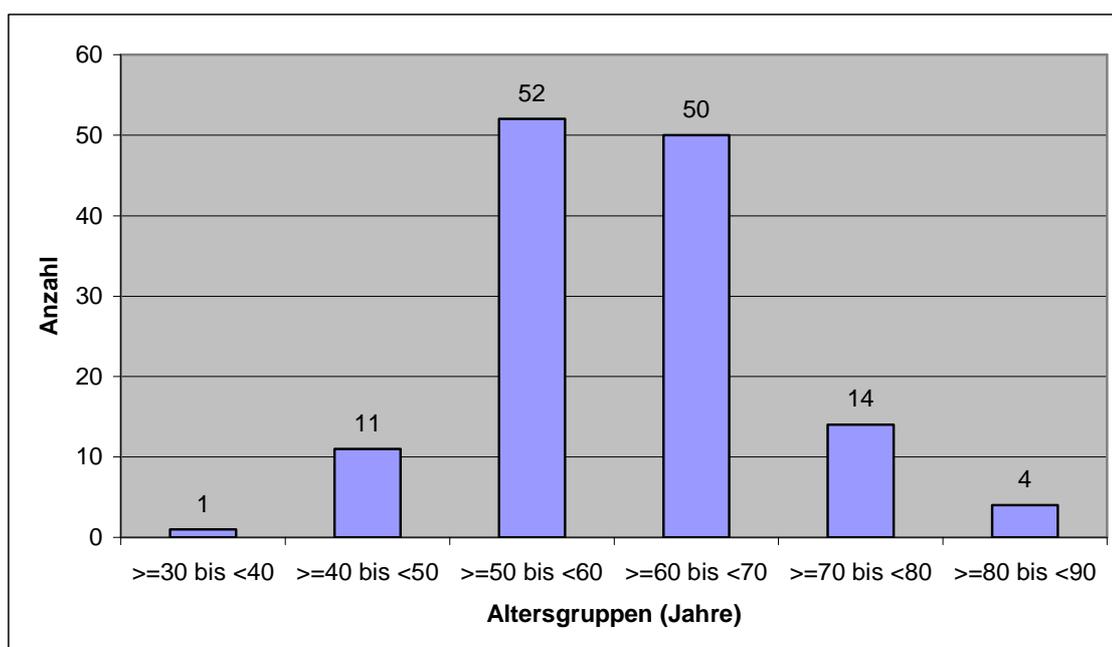


Abb. 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n=132)

4.1.2 Allgemeinzustand nach ECOG

Bei 109 Patienten (82,6%) der Patienten lagen Daten zum prätherapeutischen Allgemeinzustand vor, der mittels der ECOG-Skala mit Werten von 0 bis 3 eingruppiert wurde (siehe Tab. 2, sowie Anhang 8.4: Klassifikation des Allgemeinzustands nach ECOG und Karnofsky).

Tab. 2: Verteilung der ECOG-Werte im Patientenkollektiv (n=109)

ECOG	Anzahl Patienten	in %
0	39	35,8
1	60	55,0
2	9	8,3
3	1	0,9

4.1.3 Prätherapeutischer Hämoglobinwert

In dieser Arbeit konnten die Daten von 122 Patienten (92,4%) zum prätherapeutischen Hämoglobinwert erfasst werden. Da für die Analyse ausdrücklich nur prätherapeutische Werte berücksichtigt werden, fehlen die Daten für 10 Patienten, da hier laut Akte die früheste Laboruntersuchung aus der ersten Therapiewoche stammte.

Der errechnete Median der Werte lag bei 13,7 g/dl (Spannweite 8,3 – 16,4 g/dl). Für die späteren Analysen wurden 2 Subgruppen gebildet – 20 Patienten (16,4%) mit einem Hb-Wert \leq 12 g/dl und 102 Patienten (83,6%) mit einem Hb-Wert $>$ 12 g/dl.

4.1.4 Frühere Tumorerkrankungen

Von den 132 Patienten des Patientenkollektivs hatten 14 (10,6%) bereits eine frühere Tumorerkrankung einer anderen Lokalisation.

Darunter waren 3 Patienten mit einem Prostatakarzinom. Weitere Entitäten waren ein myxoides Liposarkom, ein Nierenzellkarzinom, ein malignes Melanom, ein Adenokarzinom der Lunge, ein Kolonkarzinom, ein Endometriumkarzinom, ein Blasenkarzinom, ein Ösophaguskarzinom, ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST), ein Basaliom und ein Mundhöhlenkarzinom. Der Patient mit Basaliom am Kinn war der einzige im Gesamtkollektiv, der mit einer Strahlentherapie (54 Gy Röntgenweichteilstrahlentherapie) im Kopf-Hals-Bereich vorbehandelt worden war.

Das oben genannte Mundhöhlenkarzinom lag in einem T1 N0 M0-Stadium vor und war mit lokaler Resektion und Neck Dissektion kurativ behandelt worden. Daher ist das bei diesem Patienten später aufgetretene Hypopharynxkarzinom des Sinus piriformis, das mit concomitant boost-Schema behandelt wurde, am ehesten als neuer eigenständiger Tumor aufzufassen und nicht als Rezidiv des Mundhöhlenkarzinoms.

4.2 Tumorcharakteristika

Bei 128 Patienten (97%) wurde ein neu diagnostizierter Primärtumor der Kopf-Hals-Region behandelt. Bei 4 weiteren Patienten (3%) handelte es sich um einen Rezidivtumor dieser Region.

Unter den 4 Patienten, bei denen ein Rezidiv behandelt wurde, waren ein Oropharynxkarzinom als Rezidiv eines T1-Uvula-Karzinoms, ein Larynxkarzinom als Rezidiv eines Carcinoma in situ der Stimmlippe, ein Mundhöhlenkarzinom als Rezidiv eines T1-Mundbodenkarzinoms und ein Rezidiv eines T2-Hypopharynxkarzinoms. Diese 4 Patienten waren bei der Erstmanifestation ihres Kopf-Hals-Tumors in kurativer

Absicht rein operativ behandelt worden und erhielten im aktuellen Rezidivfall die primäre Radiochemotherapie nach dem concomitant boost-Schema.

4.2.1 Lokalisation des Primärtumors

Bei 41 Patienten (31,1%) befand sich der Primärtumor in der Mundhöhle, bei 49 Patienten (37,1%) im Oropharynx, bei 29 Patienten (22%) im Hypopharynx und bei 12 Patienten (9,1%) im Larynx. Ein Patient mit zervikaler Lymphknotenmetastasierung eines Plattenepithelkarzinoms (0,8%) wurde als CUP eingestuft, nachdem eine intensive Primärtumorsuche mittels endoskopischer und bildgebender Verfahren erfolglos geblieben war. Die Verteilung der Primärtumorlokalisationen veranschaulicht Abb. 2.

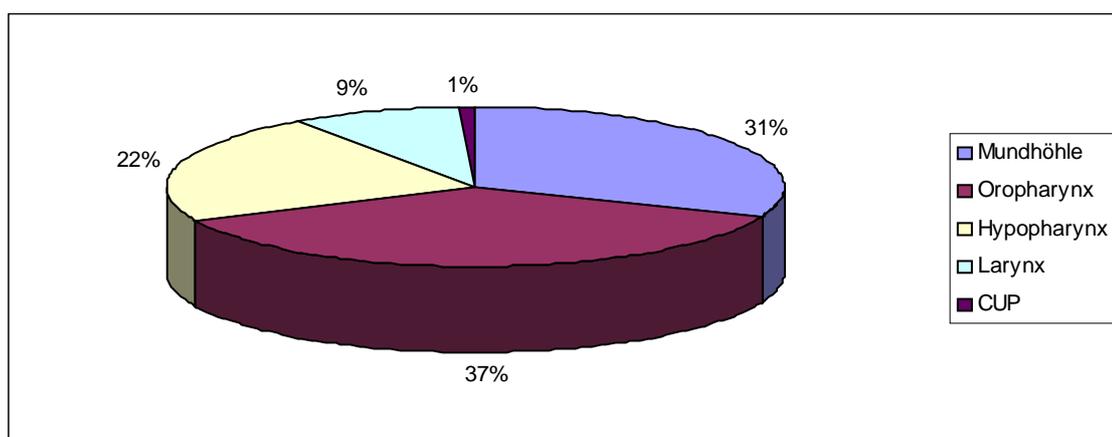


Abb. 2: Verteilung der Primärtumorlokalisationen im Gesamtkollektiv (n=132)

4.2.2 T-Stadium

4 Patienten (3%) hatten einen T1-, 15 Patienten (11,4%) einen T2-, 47 Patienten (35,6%) einen T3- und 65 Patienten (49,2%) einen T4-Tumor. Der Patient mit CUP konnte nicht klassifiziert werden (Tx; 0,8%). Die Verteilung der T-Stadien ist in Abb. 3 graphisch dargestellt.

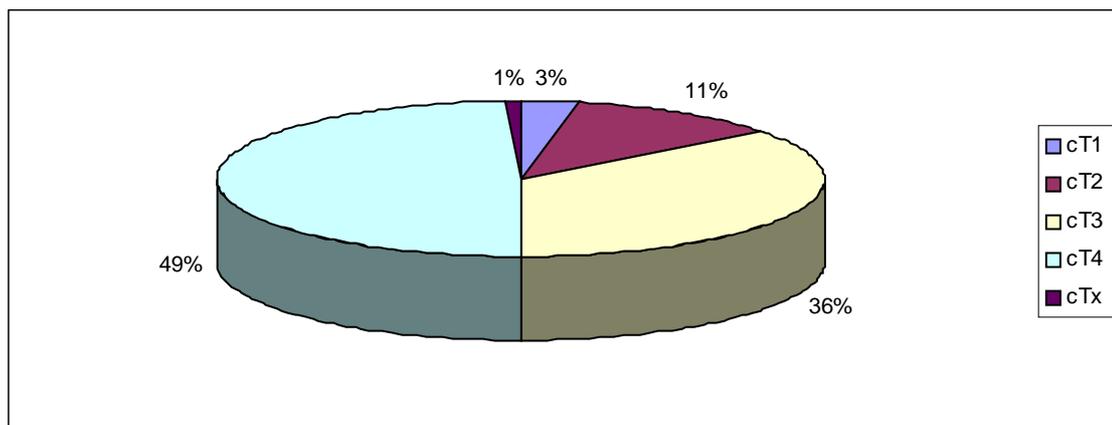


Abb. 3: Verteilung der T-Stadien im Gesamtkollektiv (n=132)

4.2.3 N-Stadium

Bei 23 Patienten (17,4%) lag keine durch Bildgebung erkennbare lymphogene Metastasierung vor (cN0). 10 Patienten (7,6%) hatten einen cN1-, 4 Patienten (3%) hatten einen cN2a-, 37 Patienten (28%) einen cN2b-, 53 Patienten (40,2%) einen cN2c und 5 Patienten (3,8%) einen cN3-Lymphknotenbefall. Die Verteilung der N-Stadien wird in Abb. 4 veranschaulicht. Tab. 3 zeigt die im Patientenkollektiv vorkommenden Verknüpfungen der T- und N-Stadien zueinander. Die Farbgebung in der Tabelle weist auf die Zugehörigkeit zu den UICC-Stadien hin, siehe auch 4.2.5.

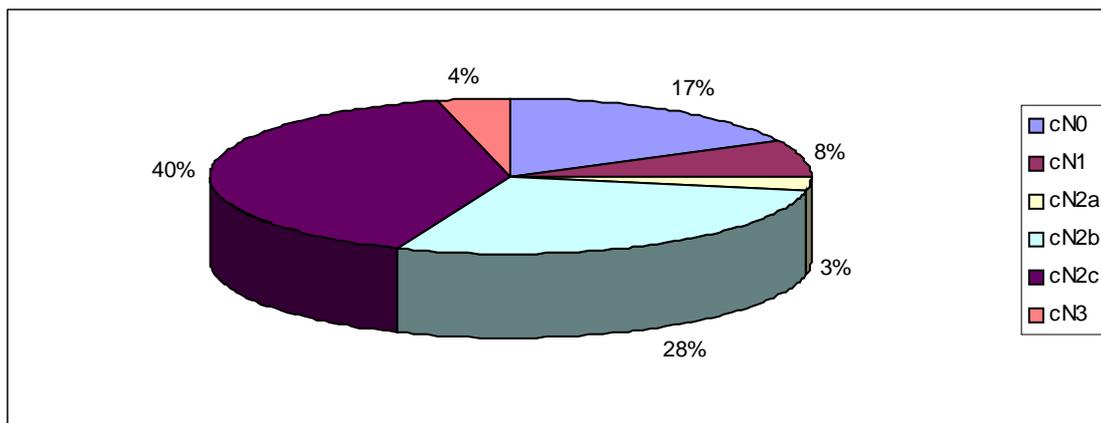


Abb. 4: Verteilung der N-Stadien im Gesamtkollektiv (n=132)

Tab. 3: Verknüpfung von T- und N-Stadium im Gesamtkollektiv (n=132)

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Σ
T1	1	1	1	-	-	1	4
T2	5	3	-	2	4	1	15
T3	10	3	2	20	12	-	47
T4	7	3	1	14	37	3	65
Tx	-	-	-	1	-	-	1
Σ	23	10	4	37	53	5	132

4.2.4 Fernmetastasierung vor Therapiebeginn

Bei einer Patientin mit Hypopharynxkarzinom lag bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung eine pulmonale Metastasierung vor (cT3 N2c M1). Die anderen 131 Patienten waren zu Therapiebeginn frei von systemischen Metastasen.

4.2.5 UICC-Stadium

Die UICC-Stadiengruppierung ist für die Tumorentitäten Mundhöhle, Oro- und Hypopharynx und Larynx folgendermaßen definiert, siehe Tab. 4 (die Zugehörigkeit zu den Stadien für das untersuchte Kollektiv aus Tab. 3 zeigt die Farbgebung):

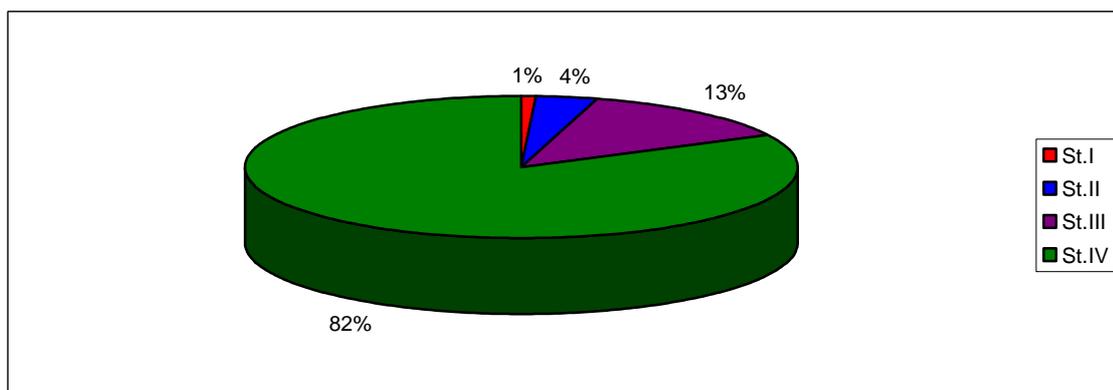
Tab. 4: Definition der UICC-Stadien [43]

UICC-Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Aus den oben dargestellten Tabellen der TN-Stadien (Tab. 3) und der UICC-Stadien (Tab. 4, [43]) lässt sich folgende Verteilung der UICC-Tumorstadien im untersuchten Kollektiv ableiten (siehe Abb. 5).

Da die Datenlage zu T4a oder T4b unzureichend differenziert war und eine bereits bei Diagnosestellung bestehende Fernmetastasierung ein Einzelfall war, sind die Stadien IVA, B und C zu einem Stadium IV zusammengefasst.

Ein Patient (0,8%) hatte ein UICC-Stadium I, 5 Patienten (3,8%) hatten ein UICC-Stadium II, 17 Patienten (12,9%) ein UICC-Stadium III und 109 Patienten (82,6%) ein UICC-Stadium IV.

**Abb. 5: Verteilung der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv (n=132)**

4.2.6 Histologischer Differenzierungsgrad

Histologisch hatten 5 Patienten (3,8%) eine G1-, 71 Patienten (53,8%) eine G2-, 51 Patienten (38,6%) eine G3- und 3 Patienten (2,3%) eine G4-Differenzierung ihres Plattenepithelkarzinoms. Bei 2 Patienten (1,5%) wurde keine Angabe gemacht (Gx). Die Verteilung ist in Abb. 6 dargestellt (histopathologisches Grading, siehe Anhang 8.2 TNM-Klassifikation und histopathologisches Grading).

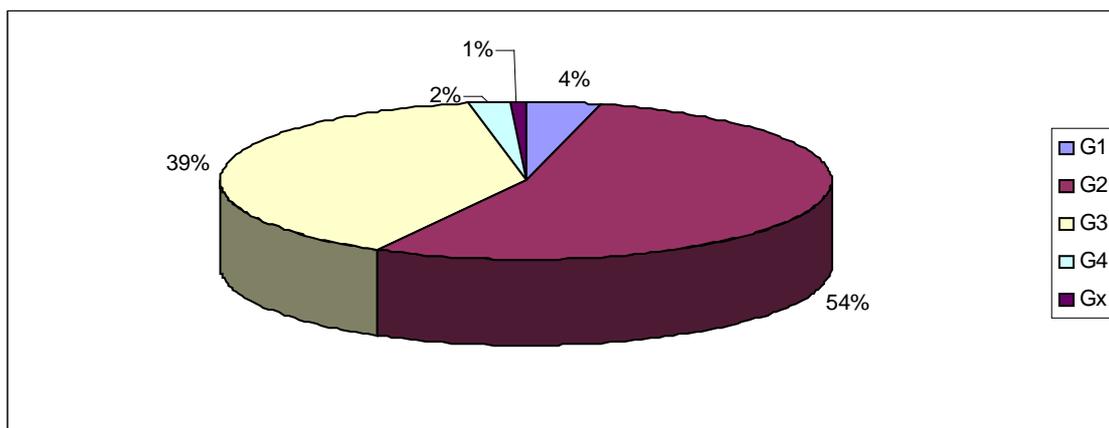


Abb. 6: Verteilung der G-Stadien im Gesamtkollektiv (n=132)

4.2.7 Lymphknoten-Sonographie

Eine systematische Ultraschalluntersuchung der beidseitigen zervikalen Lymphknoten der Level I-VI nach Robbins mit Erhebung des MMCC (Maximal Malignancy Criteria Count, siehe Material und Methoden 3.4.3 Lymphknoten-Sonographie) wurde bei 94 Patienten (71,2% des Kollektivs) durchgeführt.

Hieraus ergaben sich die in Abb. 7 dargestellten Ergebnisse.

Der Medianwert für den MMCC lag bei 6. Bei 26 Patienten (27,7%) wurde ein niedriger MMCC von 1-4 erhoben, bei 29 Patienten (30,9%) ein mittlerer MMCC von 5-6 und bei 39 Patienten (41,5%) ein hoher MMCC mit 7-8.

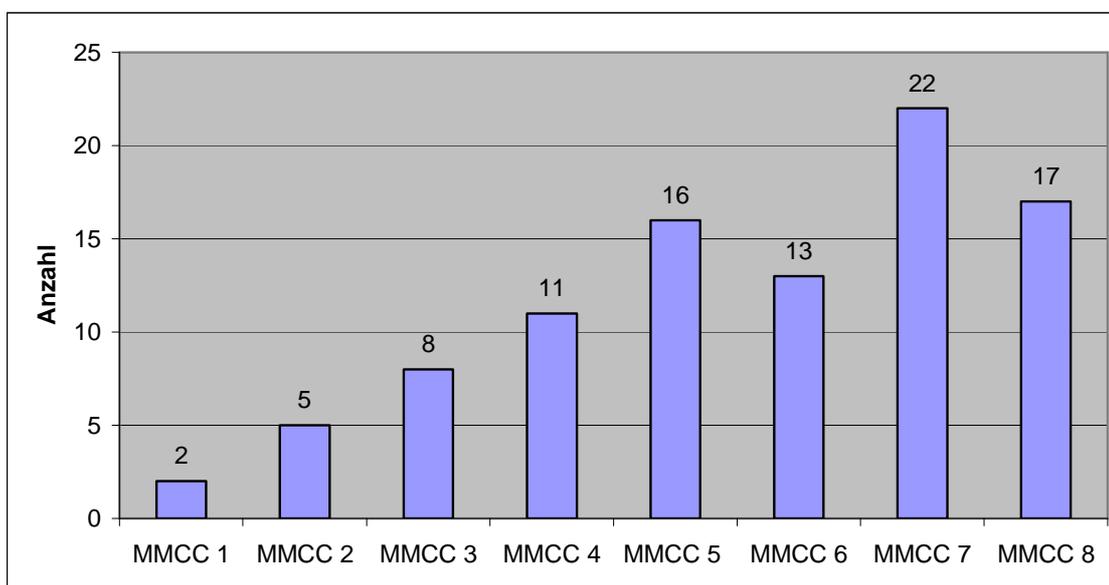


Abb. 7: Verteilung des MMCC-Score im Kollektiv (n=94)

In Tab. 5 findet sich eine Übersicht zu den Ergebnissen der Patientencharakteristik:

Tab. 5: Zusammenfassung der Daten zum Patientenkollektiv und den Tumorcharakteristika

		Anzahl Patienten	in %
Geschlecht	männlich	112	84,8
	weiblich	20	15,2
Tumorart	Primärtumor	128	97,0
	Rezidiv	4	3,0
Tumorlokalisation	Mundhöhle	41	31,1
	Oropharynx	49	37,1
	Hypopharynx	29	22,0
	Larynx	12	9,1
	CUP	1	0,8
T-Stadium	cT1	4	3,0
	cT2	15	11,4
	cT3	47	35,6
	cT4	65	49,2
	cTx	1	0,8
N-Stadium	cN0	23	17,4
	cN1	10	7,6
	cN2a	4	3,0
	cN2b	37	28,0
	cN2c	53	40,2
	cN3	5	3,8
M-Stadium	cM0	131	99,2
	cM1	1	0,8
UICC-Stadium	I	1	0,8
	II	5	3,8
	III	17	12,9
	IV	109	82,6
Grading	G1	5	3,8
	G2	71	53,8
	G3	51	38,6
	G4	3	2,3
	Gx	2	1,5
Hb (vor Therapie) n = 122	> 12 g/dl	102	83,6
	≤ 12 g/dl	20	16,4
MMCC n = 94	1	2	2,1
	2	5	5,3
	3	8	8,5
	4	11	11,7
	5	16	17,0
	6	13	13,8
	7	22	23,4
	8	17	18,1

4.3 Therapie

4.3.1 Vorausgegangene Operationen

Bei 6 Patienten waren vor Beginn der primären Strahlentherapie Tumorresektionen unterschiedlichen Ausmaßes zur Behandlung ihres Kopf-Hals-Tumors erfolgt. Der mediane Zeitraum zwischen dem operativen Eingriff und Beginn der radioonkologischen Therapie betrug 46,5 Tage (Spannweite 29 bis 64 Tage).

2 Patienten waren in kurativer Intention an Primärtumor und Lymphknotenmetastasen reseziert worden, wiesen zu Strahlentherapiebeginn jedoch einen makroskopischen Rest- bzw. Rezidivtumor auf.

Bei 2 Patienten waren auswärts ausschließlich die Lymphknoten durch eine Neck Dissektion reseziert worden, bei einem weiteren war ausschließlich der Primärtumor operativ entfernt worden.

Eine Neck Dissektion bei dem Patienten mit CUP mündete in eine R2-Resektion.

4.3.2 Applizierte Strahlentherapie und zeitlicher Verlauf

Bei 118 der 132 Patienten (89,3%) wurde exakt die im Protokoll vorgesehene Gesamtdosis von 69,6 Gy appliziert, insgesamt 128 Patienten (97%) erhielten Gesamtdosen zwischen 66 Gy und 72 Gy. Die Spannweite der applizierten Gesamtdosis lag im Gesamtkollektiv zwischen 55,2 Gy und 75,6 Gy.

10 Patienten (7,6%) erhielten eine kumulative Gesamtdosis von < 69,6 Gy. 4 Patienten (3%) hatten am Ende der Therapie eine höhere kumulative Gesamtdosis als 69,6 Gy erhalten. Einzelheiten zu diesen Protokollabweichungen bzgl. der Gesamtdosis finden sich in Tab 6.

Tab. 6: Gründe für Abweichungen von der im Protokoll vorgesehenen Gesamtdosis der Strahlentherapie

Gründe für > 69,6 Gy n = 4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ n=4 höhere Gesamtdosis zum Ausgleich von Pausen wegen therapiebedingter Akuttoxizität (70 Gy, 70,3 Gy, 72 Gy und 75,6 Gy)
Gründe für < 69,6 Gy n = 10	<ul style="list-style-type: none"> ➤ n=5 geringere Dosis wegen Schonung des Rückenmarks (n=3: 66,3 Gy; n=2: 68,1 Gy) ➤ n=1 wegen unklarer Neurologie Konzeptänderung (68 Gy) ➤ n=1 auf Wunsch des Patienten bei 67,5 Gy ➤ n=2 Abbruch der Therapie wegen akuter Nebenwirkungen (61,5 Gy; 63,6 Gy) ➤ n=1 Therapieabbruch wegen akuter AZ-Verschlechterung (55,2 Gy)

Die Behandlung musste bei 15 Patienten (11,4%) pausiert werden, überwiegend aufgrund höhergradiger Mukositiden. Der Zeitraum der Pausen lag zwischen 3 und 10 Tagen, im Median waren es 8 Tage. Die bis zum Beginn der Pause applizierte Strahlendosis betrug zwischen 2 und 64,5 Gy. Im Median erfolgte die Bestrahlungspause nach Gabe von 48 Gy.

Der Therapiezeitraum der gesamten Strahlenbehandlung betrug im Median 38 Tage mit einer Spannweite von 30 bis 57 Tagen.

4.3.3 Applizierte simultane Chemotherapie

Insgesamt erhielten 107 Patienten (81,1%) eine simultane Chemotherapie. Davon wurden 91 Patienten (85%) exakt nach dem vorgesehenen Schema (5-FU an den Tagen 1-5 und 2 Zyklen Mitomycin C an den Tagen 1 und 29) behandelt. Die anderen 16 Patienten (15%) erhielten entweder ein modifiziertes Chemotherapieschema oder alternative Medikamentenkombinationen.

Die nachfolgende Tab. 7 gibt eine Übersicht über die verabreichten Medikamente:

Tab. 7: Übersicht über die simultan verabreichten Chemotherapeutika (n=107)

Anzahl	5-FU ¹	Mitomycin C ²	Cisplatin ³	Art der Abweichung	Gründe für Abweichung
n=91	x	x		keine	
n=7	x	x		n=6 nur 1 Zyklus Mitomycin C -> davon n=2 nur 3 d 5-FU n=1 3. Zyklus Mitomycin C	n=2 AZ-Reduktion n=2 mangelnde Compliance n=1 CRP-Anstieg, n=1 eingeschränkte Leberfunktion auffällig gute Verträglichkeit
n=3		x		kein 5-FU	n=2 kardiale Vorerkrankung n=1 Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen
n=1	x			nur 5-FU, aber zwei Zyklen (à 5 d)	neurologische Vorerkrankung
n=3	x		x	n=1 zwei Zyklen 5-FU und Cisplatin (à 5 d)	individuelles Konzept bei Frührezidiv nach OP (inkl. 1 Zyklus 5-FU vor RTx-Beginn)
n=2			x	n=1 nur 1 Zyklus Cisplatin	Kreatinin-Anstieg

¹ 5-FU: 500mg/m²/d Tag 1-5

² Mitomycin C: 10 mg/m²/d Tag 1, 29

³ Cisplatin: 20 mg/m²/d Tag 1-5 oder 100 mg/m²/d Tag 1, bei Cisplatin-Monotherapie
Wiederholung Tag 29

Bei einem Patienten musste die Chemotherapie aufgrund eines CRP-Anstiegs pausiert werden.

25 Patienten (18,9%) erhielten keine simultane Chemotherapie. Hierfür waren tumorbezogene, patientenbezogene und therapiebezogene Gründe entscheidend (siehe Tab. 8):

Tab. 8: Gründe für den Nichterhalt einer simultanen Chemotherapie

Anzahl	Gründe
n = 2	<ul style="list-style-type: none"> • frühes Tumorstadium
n = 22	<ul style="list-style-type: none"> • AZ-Reduktion (n=9) • mangelnde Compliance (n=5) • Patientenwunsch (n=4) • hohes Alter (n=2) • Z.n. Nierentransplantation (n=1) • multiple Vorerkrankungen (n=1)
n = 1	<ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Chemotherapie

4.4 Nachbeobachtung

4.4.1 Zeitraum

Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum Abschluss der Datenerhebung im April 2007 betrug für alle 132 Patienten 18,3 Monate (Spannweite: 3 bis 73,9 Monate) und für die 56 Patienten (42,4%), die am Ende der Nachbeobachtungszeit noch lebten, 30,3 Monate (Spannweite: 5,9 bis 73,6 Monate).

4.4.2 Remissionsstatus nach Abschluss der Therapie

88 Patienten (66,7%) erreichten nach Abschluss der Therapie zunächst eine komplette Remission und 34 Patienten (25,8%) eine partielle Remission. Bei 5 Patienten (3,8%) lag eine "stable disease"-Situation im Vergleich zur prätherapeutischen Tumorausdehnung vor, bei 5 weiteren Patienten (3,8%) war eine Zunahme der Tumormasse um > 25% zu verzeichnen (progressive disease). Ein Patient verstarb vor dem Zeitpunkt der ersten Nachsorge aufgrund einer Lungenembolie, ein anderer verstarb ebenfalls sehr rasch an einem Bronchialkarzinom, nachdem er die Therapie bei 55,2 Gy aufgrund zunehmender AZ-Verschlechterung abbrechen musste, und ein Patient erschien zu keiner Nachsorgeuntersuchung. Bei diesen drei Patienten wurde der Remissionsstatus vom letzten Therapietag gewertet, da keine späteren Daten vorlagen.

Betrachtet man isoliert die Daten für die 56 zuletzt lebenden Patienten, so ergeben sich folgende Ergebnisse bei der posttherapeutischen Remissionsprüfung:

51 Patienten (91,1%) befanden sich nach Therapieende in einer kompletten Remission, 3 Patienten (5,4%) erreichten eine partielle Remission, bei einem weiteren konnte kein Unterschied in der Größe der Tumormasse im Vergleich zu

Therapiebeginn festgestellt werden (stable disease) und bei einem Patienten zeigte sich ein Progress. Tab. 9 zeigt die Ergebnisse der posttherapeutischen Remissionsprüfung.

Tab. 9: Ergebnisse der posttherapeutischen Remissionsprüfung (n=132)

	lebend Anzahl Pat.	verstorben Anzahl Pat.	Summe Anzahl Pat.
CR	51	37	88
PR	3	31	34
stable disease	1	4	5
PD	1	4	5
∑	56	76	132

4.4.3 Lokoregionäre Kontrolle

Von den 131 Patienten, deren letzter Tumorstatus bekannt war, blieben 74 Patienten (56,5%) entweder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit oder bis zu ihrem Todeszeitpunkt rezidivfrei. Da zu dem Patienten, der sich den Nachsorgeuntersuchungen entzog, nur das spätere Todesdatum, nicht aber die Todesursache und der Verlauf der Tumorerkrankung bekannt wurde, bleibt er in den folgenden Analysen unberücksichtigt.

Bei 57 der 131 Patienten (43,5%) wurde ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert. Darunter hatten 28 Patienten (49,1%) ein isoliertes Lokalrezidiv, 21 Patienten (36,8%) ein lokales und regionäres Rezidiv, 7 Patienten (12,3%) ein isoliertes regionäres Rezidiv und bei einem Patient (1,8%) war das Rezidiv lokal und distant.

Das erste Rezidiv trat 3,3 Monate nach Erstdiagnose auf, das letzte nach 51,7 Monaten. Im Median erlitten die Betroffenen nach 9,9 Monaten ihr Rezidiv.

Laut aktuarischer Analyse nach Kaplan-Meier betrug die lokoregionäre Kontrollrate für alle Patienten nach 1, 2 und 5 Jahren 68%, 53,5% bzw. 42,7 %. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben im gesamten Patientengut lag bei 35,1 Monaten, siehe Abb. 8.

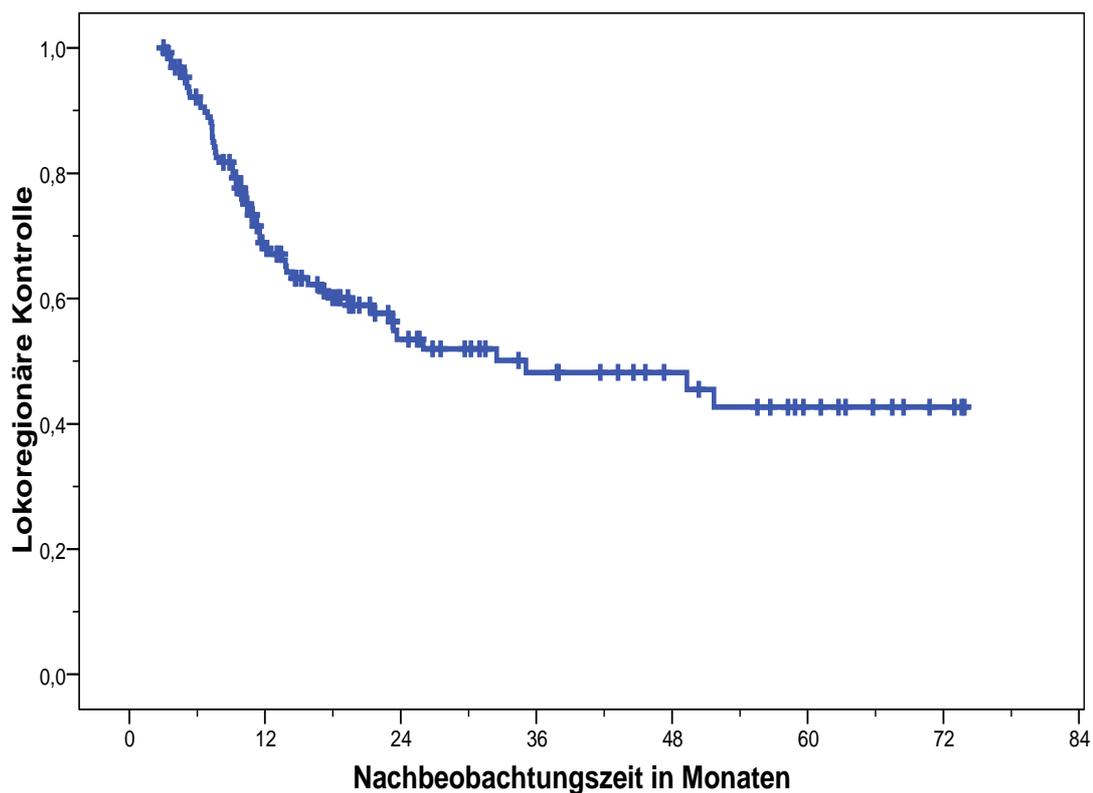


Abb. 8: Lokoregionäre Kontrollrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=131)

4.4.4 Metastasenfreies Überleben

Neben der Patientin mit Fernmetastasierung bei Erstdiagnose zeigten sich bei weiteren 33 (25,2%) der 131 in die Analyse eingehenden Patienten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit Fernmetastasen. 19 dieser insgesamt 34 Patienten hatten multiple Metastasen. Die verschiedenen Lokalisationen und ihre Häufigkeiten zeigt die nachfolgende Abb. 9.

Die erste Metastasierung im Verlauf trat bereits nach 3,8 Monaten auf, die letzte wurde in der Nachbeobachtungszeit nach 28,1 Monaten beobachtet. Im Median wurden systemische Metastasen bei den Betroffenen nach 10,3 Monaten entdeckt.

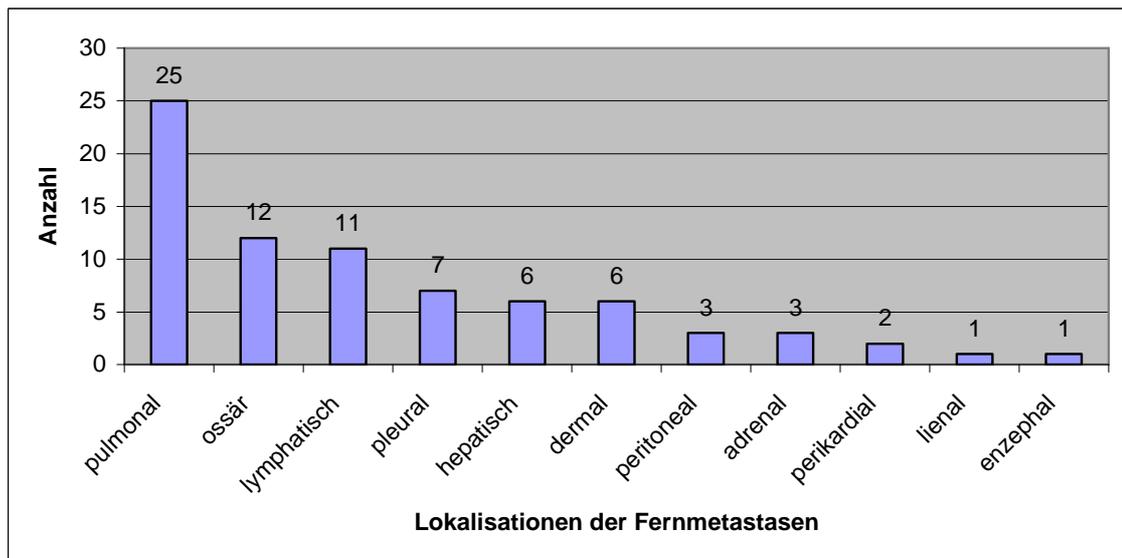


Abb. 9: Lokalisationen der Fernmetastasen bei n=34 Patienten (wegen multipler Metastasierungen bei n=19 Patienten Summe >34)

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die metastasenfreie Überlebensrate für das Gesamtkollektiv 82%, 70,5% und 65,3%. Das mediane metastasenfreie Überleben war am Ende der Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht, siehe Abb. 10.

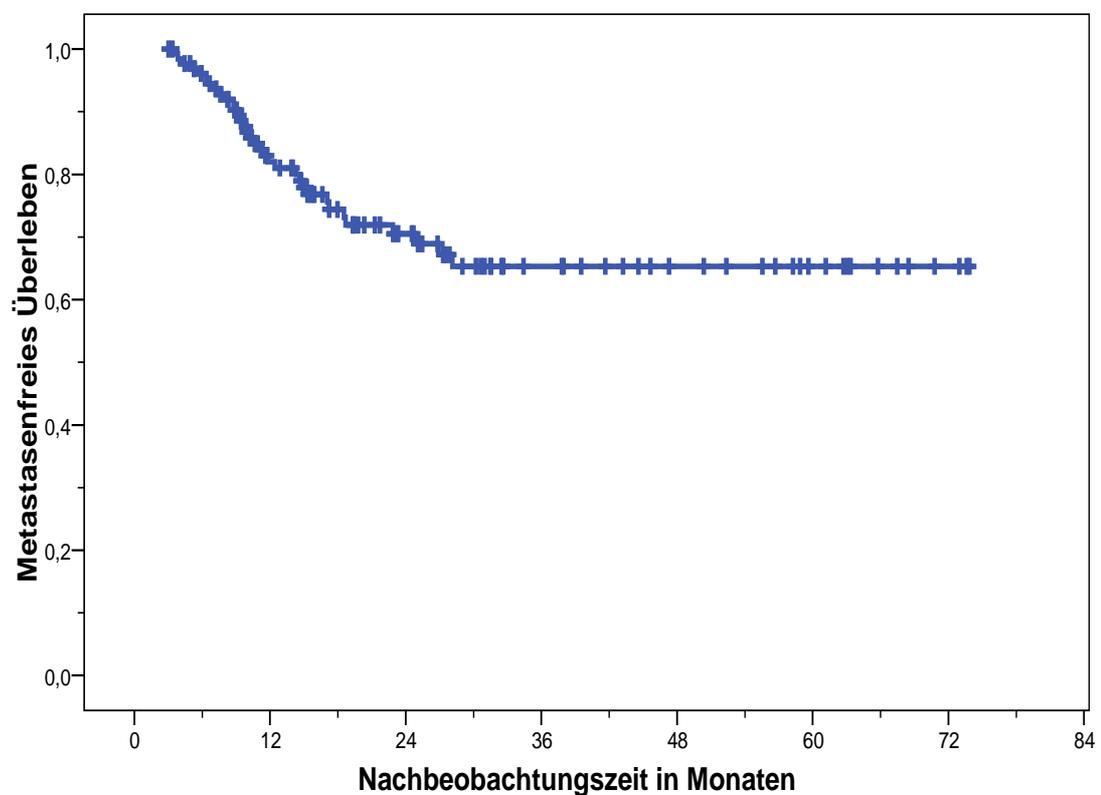


Abb. 10: Metastasenfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=131)

4.4.5 Krankheitsfreies Überleben

Wie bereits für die lokoregionäre Kontrolle und das metastasenfreie Überleben war der Status im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben bei 131 Patienten bekannt. Im Nachsorgezeitraum trat insgesamt bei 71 Patienten (54,2%) eine erneute Tumormanifestation entweder in Form eines lokalen bzw. regionären Rezidivs und/oder einer systemischen Metastasierung auf. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die krankheitsfreie Überlebensrate 61,2%, 43,5% und 34,6%. Das mediane krankheitsfreie Überleben lag bei 19,5 Monaten, siehe Abb. 11.

Der erste Progress trat nach 3,3 Monaten auf und der letzte wurde im Nachbeobachtungszeitraum nach 51,7 Monaten beobachtet. Im Median dauerte es bei den 71 betroffenen Patienten 9,9 Monate, bis sich eine erneute Tumormanifestation zeigte.

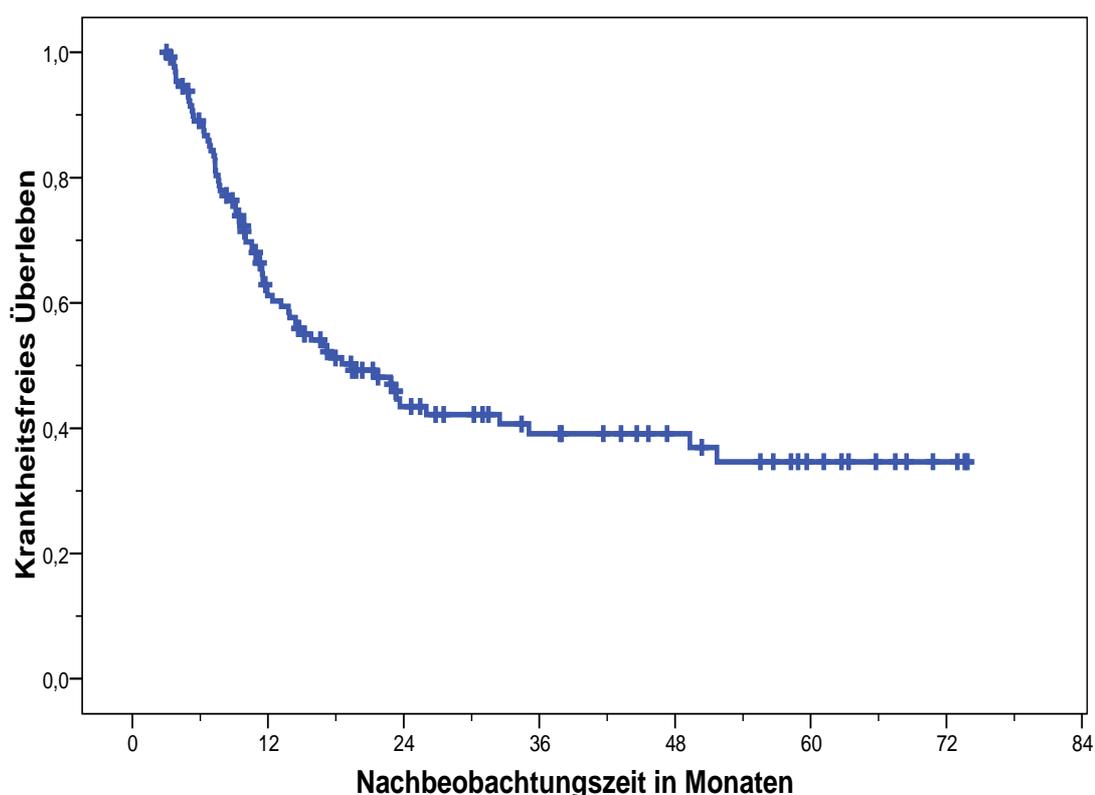


Abb. 11: Krankheitsfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=131)

4.4.6 Zweittumoren und zweittumorfrees Überleben

Im Verlauf nach Radio(chemo)therapie traten bei 13 der 131 Patienten mit bekanntem Tumorstatus (9,9%) neue Zweittumoren auf. Darunter waren 6 Bronchialkarzinome, 3 Ösophaguskarzinome und in den 4 übrigen Fällen jeweils ein Myelodysplastisches Syndrom, ein Nierenzellkarzinom, ein Magenkarzinom und ein Rektumkarzinom.

11 dieser Patienten (84,6%) waren am Ende der Beobachtungszeit verstorben, davon 7 Patienten an ihrem Zweittumor und 2 Patienten aufgrund ihres Kopf-Hals-Tumors. Ein Patient verstarb an einer Pneumonie und bei einem weiteren Patienten war unklar,

ob er an seinem Zweittumor, einem Ösophaguskarzinom, oder an seinem Kopf-Hals-Tumor verstorben war.

2 der Patienten mit Zweittumor waren noch am Leben, beide hatten bereits eine pulmonale Fernmetastasierung entwickelt, die bei einem Patienten eindeutig seinem klarzelligem Nierenzellkarzinom zugeordnet werden konnte, während bei dem anderen Patienten die Herkunft der Fernmetastasen nicht eindeutig zu bestimmen war (Kopf-Hals-Tumor oder Zweittumor, histologisch beides Plattenepithelkarzinome).

Nach 1, 2 und 5 Jahren waren 96%, 90,7% und 76,4% der Patienten frei von einem Zweittumor, siehe Abb. 12.

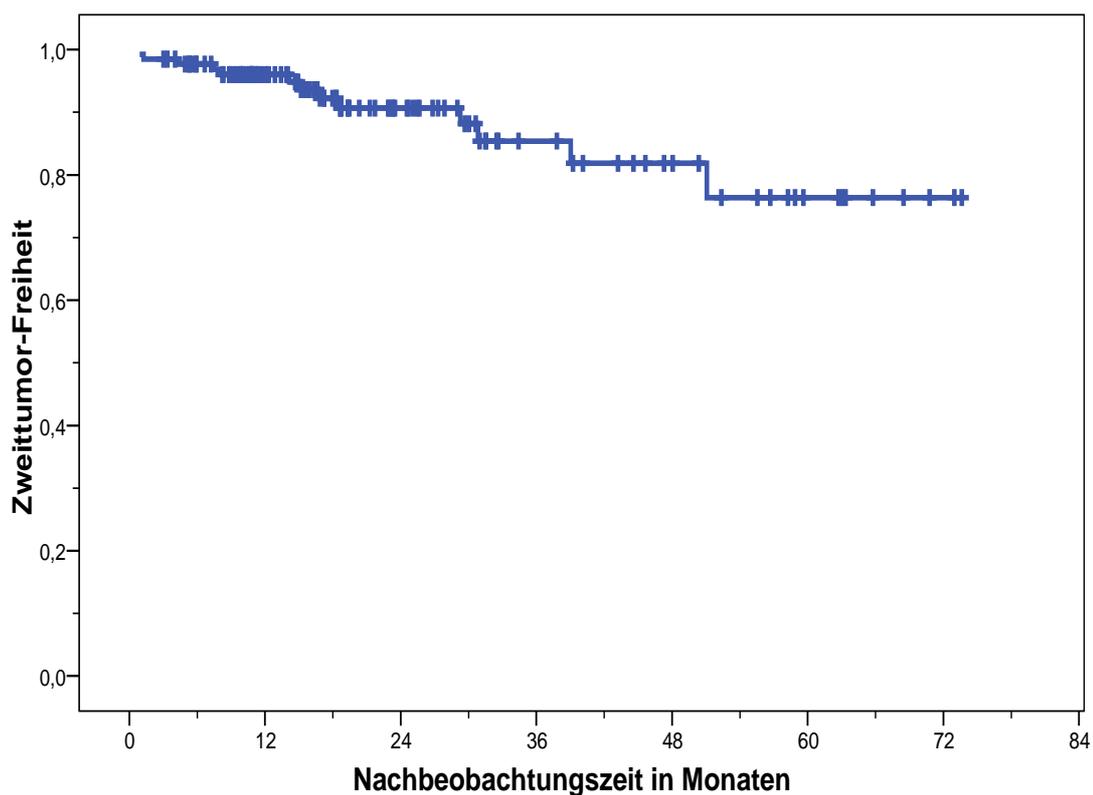


Abb. 12: Freiheit von einem Zweittumor nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=131)

4.4.7 Gesamtüberleben

Der Status im Hinblick auf das Gesamtüberleben war bei allen 132 Patienten bekannt. 76 (57,6%) Patienten verstarben im Nachsorgezeitraum. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate 73,7%, 51% und 35,4%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 24,5 Monaten, siehe Abb. 13.

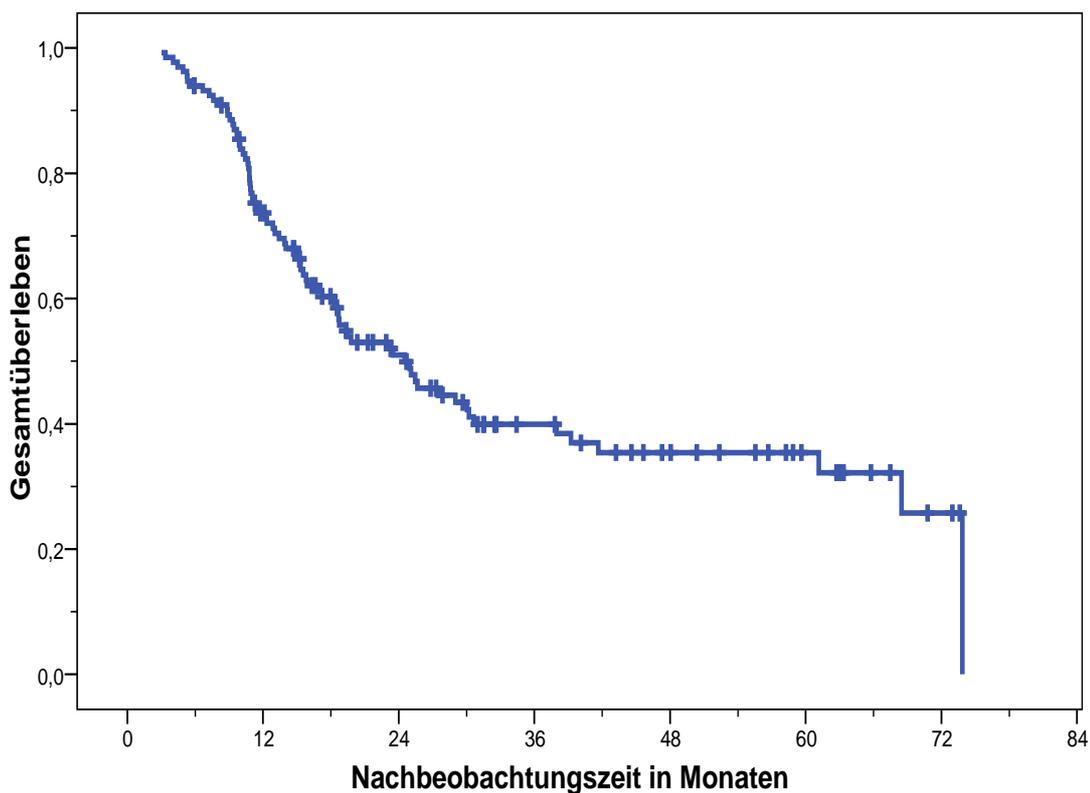


Abb. 13: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=132)

4.4.8 Todesursachen

Von den 76 Patienten, die im Laufe der Beobachtungszeit verstarben, lag die Todesursache in 56 Fällen (73,7%) bei ihrem Kopf-Hals-Tumor. Der Patient, dessen Todesursache nicht eindeutig dem aufgetretenen Zweittumor oder dem Kopf-Hals-Tumor zugeordnet werden konnte (siehe auch unter 4.4.6), wird für die Auswertung des krankheitsspezifischen Überlebens als „verstorben am Kopf-Hals-Tumor“ gezählt. Mit dieser Entscheidung wird der für die Statistik ungünstigste Fall abgebildet.

7 Patienten (9,2%) verstarben an ihrem Zweittumor, der nach der Diagnose des Kopf-Hals-Tumors aufgetreten war. Bei 11 Patienten (14,5%) war die Todesursache nicht tumorbedingt, d.h. zum Todeszeitpunkt bestand kein Anhalt für ein Tumorrezidiv oder einen Zweittumor, und bei 2 Patienten (2,6%) blieb die genaue Todesursache unklar (s.u.).

Betrachtet man die Todesursachen der 11 Patienten, die nicht an ihrer Tumorerkrankung verstarben, so ist hier die häufigste Ursache eine Pneumonie mit (n=6), in einem Fall zusammen mit einem Nierenversagen und einem anderen kombiniert mit einer Sepsis. 2 weitere Patienten verstarben an einer Lungenembolie. Bei einem anderen Patienten war eine starke Kachexie im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz für den Tod verantwortlich. Ein Patient verstarb an einem hochfieberhaften Infekt und ein anderer an einem akuten Nierenversagen mit einer Sepsis bei Neutropenie unter Chemotherapie und einem toxischen Megakolon mit peritonealer und abdominaler Blutung.

Bei 2 Patienten konnte zwar über das Tumorregister München bzw. das Einwohnermeldeamt der Todeszeitpunkt ermittelt werden, nicht aber die Todesursache. Beide Patienten hatten zuletzt den ärztlichen Kontakt abgebrochen.

4.4.9 Krankheitsspezifisches Überleben

Der Status im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben war somit bei 130 Patienten bekannt. Von den 76 beobachteten Todesfällen waren 56 tumorbedingt im Sinne des behandelten Kopf-Hals-Tumors (vgl. 4.4.8 Todesursachen).

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die krankheitsspezifische Überlebensrate 79,3%, 55,9% und 46,3%. Das mediane krankheitsspezifische Überleben lag bei 30 Monaten, siehe Abb. 14.

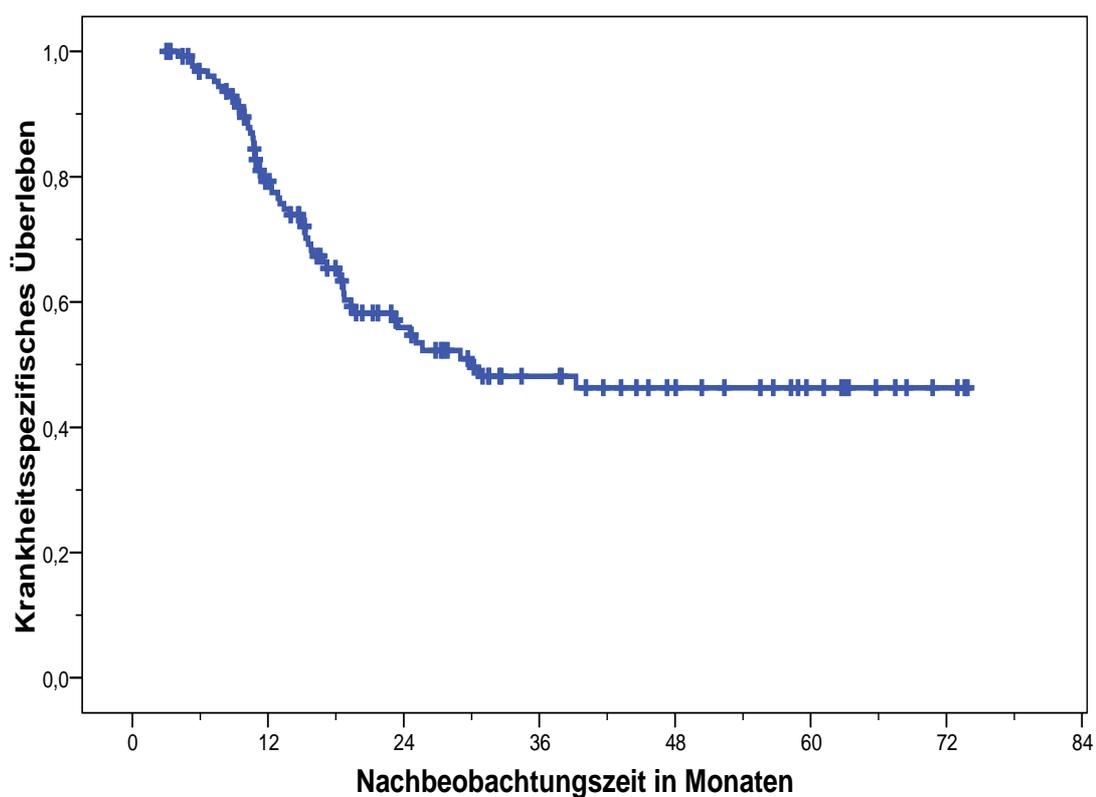


Abb. 14: Krankheitsspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n=130)

4.5 Potentielle prognostische Einflussgrößen

Im Hinblick auf die nun folgenden Analysen ist der Status für das OS bei allen 132 Patienten des Kollektivs bekannt, für die LRC, das MFS und das DFS sind jedoch nur zu 131 Patienten entsprechende Informationen verfügbar, daher beziehen sich alle Analysen dieser Endpunkte nur auf 131 Patienten. Für den Endpunkt DSS können nur 130 Patienten berücksichtigt werden, da bei zwei Patienten Informationen zur Todesursache fehlen.

4.5.1 Alter

Um die prognostische Bedeutung der Variablen „Alter“ zu analysieren wurde das Kollektiv am Altersmedian in zwei Subgruppen unterteilt, und zum einen die Patienten < 60 Jahre und zum anderen die Patienten \geq 60 Jahre bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben untersucht.

Bei den 64 Patienten im Alter < 60 Jahre wurden 39 (60,9%) Todesfälle beobachtet, bei den 68 Patienten im Alter \geq 60 Jahre waren es 37 (54,4%) Ereignisse. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten < 60 Jahre 71,6%, 48% und 37,8% gegenüber 75,6%, 53,9% und 29,4% für Patienten im Alter \geq 60 Jahre. Das mediane Gesamtüberleben lag für die Patienten im Alter < 60 Jahre bei 23,5 Monaten verglichen mit 25,5 Monaten für Patienten im Alter \geq 60 Jahre.

In der aktuarischen, univariaten Analyse war der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,015, $p = 0,902$, logrank).

4.5.2 ECOG

Der ECOG als Parameter für den Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn wurde im Hinblick auf die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben untersucht.

In die Analyse gingen die Daten von 109 (82,6%) Patienten ein, bei den restlichen 23 Patienten lag keine Information zum ECOG-Status vor.

In der Gruppe von 99 Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) wurden 52 (52,5%) Todesfälle beobachtet, in der Gruppe der 10 Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2-3) waren es 7 (70%) Todesfälle.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit ECOG 0-1 78,1%, 57% und 38%. Bei der kleinen Patientengruppe mit ECOG 2-3 lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 30% und blieb auf diesem Stand bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Das mediane Gesamtüberleben betrug für Patienten in gutem Allgemeinzustand 27,5 Monaten gegenüber 9,4 Monaten bei reduziertem AZ. Der Unterschied war statistisch signifikant (Chi-Quadrat = 6,774, $p = 0,009$, logrank), siehe Abb. 15.

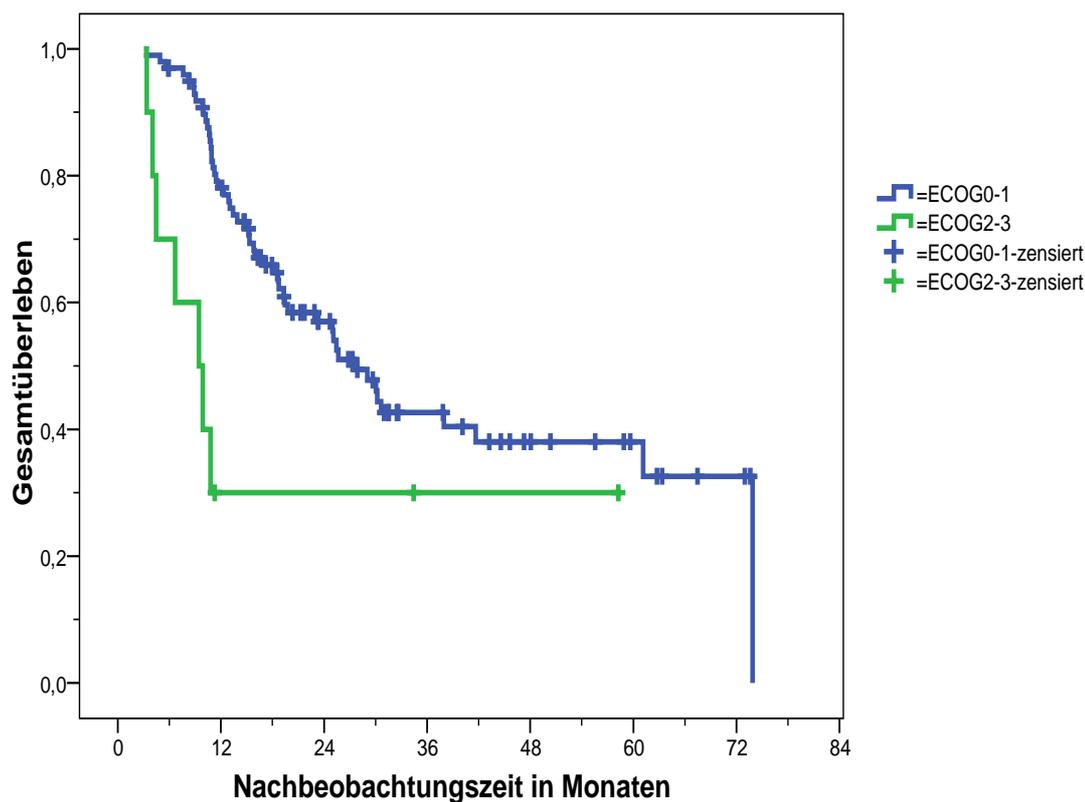


Abb. 15: Einfluss des prätherapeutischen ECOG auf das Gesamtüberleben (ECOG 0-1: n=99, ECOG 2-3: n=10); p = 0,009

Der Vergleich der beiden Gruppen für das krankheitsspezifische Überleben zeigte folgende Ergebnisse: In der Gruppe der 99 Patienten in gutem AZ wurden 40 (40,4%) tumorbedingte Todesfälle beobachtet im Gegensatz zu 3 (30%) Ereignissen in der kleinen Gruppe mit 10 Patienten in reduziertem AZ.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die krankheitsspezifische Überlebensrate 81,2%, 59,9% und 50,7% bei ECOG 0-1 gegenüber einer 1-Jahresrate von 57,1% in der Vergleichsgruppe, deren Wert bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit gleich blieb. Das mediane krankheitsspezifische Überleben wurde in beiden Vergleichsgruppen nicht erreicht.

Der Unterschied war nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,414 (Chi-Quadrat = 0,667, logrank).

4.5.3 Prätherapeutischer Hämoglobinwert

Das Kollektiv der 122 Patienten, deren prätherapeutischer Hämoglobinwert bekannt war, wurde in zwei Subgruppen unterteilt und für die Endpunkte Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle untersucht. Eine Gruppe von 20 Patienten hatte einen prätherapeutischen Hämoglobinwert von ≤ 12 g/dl, die anderen 102 Patienten wiesen Werte > 12 g/dl auf. Bei den 20 anämischen Patienten wurden 13 (65%) Todesfälle beobachtet gegenüber von 55 (53,9%) Ereignissen bei den 102 Patienten mit einem Hämoglobinwert von > 12 g/dl.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für die anämischen Patienten 55%, 44% und 44% gegenüber 75,8%, 50,2% und 35,2% für Patienten mit einem Hämoglobinwert > 12 g/dl.

Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe mit einem Hämoglobinwert von ≤ 12 g/dl bei 18,3 Monaten gegenüber 25 Monaten für Patienten mit einem Hämoglobinwert von > 12 g/dl. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,125, $p = 0,723$; logrank).

Im Hinblick auf die lokoregionäre Kontrolle wurden bei den 20 anämischen Patienten 8 lokoregionäre Rezidive beobachtet gegenüber 44 Ereignissen bei den 101 in die Analyse eingehenden Patienten mit einem Hämoglobinwert von > 12 g/dl.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate 78,4%, 52,3% und 39,2% für die kleinere Gruppe der anämischen Patienten, für Patienten mit normalen Hämoglobinwerten dagegen lag sie bei 66,2%, 54,3% und 42,2%.

Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für Patienten mit anämischen Werten bei 51,7 Monaten versus 32,5 Monaten für Patienten mit normalen Werten. Der Unterschied zwischen den Kurvenverläufen war nicht signifikant mit $p = 0,862$ (Chi-Quadrat = 0,030, logrank).

4.5.4 Tumorlokalisation

Die unterschiedlichen Tumorlokalisationen wurden im Hinblick auf die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht. Die Ergebnisse im Detail mit Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Ereignissen und Verläufen der Kaplan-Meier-Kurven in den verschiedenen Subgruppen sind der Tab. 10 zu entnehmen.

Tab. 10: Prognostische Bedeutung der Tumorlokalisation für a) LRC, b) MFS und c) OS

Tumorlokalisation	n	a) Anzahl lokoregionäre Rezidive	in %	1-Jahres-LRC in %	2-Jahres-LRC in %	5-Jahres-LRC in %
Mundhöhle	41	17	41,5	63,5	49	49
Oropharynx	49	25	51	61,6	49,5	37,8
Hypopharynx	28	12	42,9	70,6	57,7	37,1
Larynx/CUP	13	3	23,1	100	67,5	45

Tumorlokalisation	n	b) Anzahl Fernmetastasierungen	in %	1-Jahres-MFS in %	2-Jahres-MFS in %	5-Jahres-MFS in %
Mundhöhle	41	10	24,4	80,9	73,8	68,5
Oropharynx	49	13	26,5	87	68,6	64
Hypopharynx	28	9	32,1	70,7	66	59,4
Larynx/CUP	13	2	15,4	90,9	75,8	75,8

Tumorlokalisation	n	c) Anzahl Todesfälle	in %	1-Jahres-OS in %	2-Jahres-OS in %	5-Jahres-OS in %
Mundhöhle	41	29	70,7	72,8	46	27,3
Oropharynx	49	30	61,2	69,1	50	34,8
Hypopharynx	29	14	48,3	78	55,8	39,1
Larynx/CUP	13	3	23,1	84,6	72,5	72,5

Die absolute Prozentzahl an lokoregionären Rezidiven variierte in den Subgruppen zwischen 23,1% und 51%. Nach 2 Jahren wurden lokoregionäre Kontrollraten zwischen 49% und 67,5% beobachtet. Die langfristige lokoregionäre Kontrollrate nach 5 Jahren war für Mundhöhle und Larynx/CUP günstiger mit 49% bzw. 45% im Vergleich zu Oro- und Hypopharynx (um 37%).

Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Subgruppen nicht signifikant (für einen univariaten logrank-Test zwischen den Subgruppen Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx: Chi-Quadrat = 0,423, $p = 0,809$; für einen direkten Vergleich des Hypopharynxkarzinoms mit allen anderen Lokalisationen: Chi-Quadrat = 0,052, $p = 0,819$ und für Larynx/CUP versus alle anderen Lokalisationen: Chi-Quadrat = 2,068, $p = 0,150$).

Für den Endpunkt metastasenfreies Überleben variierten die relativen Häufigkeiten an Fernmetastasierungen in den Subgruppen zwischen 15,4% und 32,1%. Aktuarisch wurden nach 2 Jahren metastasenfremes Überlebensraten zwischen 66% und 75,8% beobachtet. Das mediane metastasenfremes Überleben wurde im Beobachtungszeitraum in keiner der Subgruppen erreicht.

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen waren nicht signifikant (für einen univariaten logrank-Test zwischen den Subgruppen Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx: Chi-Quadrat = 0,400, $p = 0,819$; für einen direkten Vergleich des Larynxkarzinoms mit allen anderen Lokalisationen: Chi-Quadrat = 0,888, $p = 0,346$).

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben variierte die relative Häufigkeit an Todesfällen in den Subgruppen zwischen 23,1% und 70,7%. Nach 2 Jahren lag das Gesamtüberleben zwischen 46% und 72,5%.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Gruppe der Larynxkarzinome/CUP nicht erreicht und lag für die Lokalisationen Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx zwischen 19,3 und 30,2 Monaten.

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen waren nicht signifikant. Für einen univariaten logrank-Test zwischen den Subgruppen Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx ergab sich ein Chi-Quadrat = 1,422, $p = 0,491$; für einen direkten Vergleich des Larynxkarzinoms/CUP mit allen anderen Lokalisationen betrug das Chi-Quadrat = 2,936, $p = 0,087$. In dieser univariaten Untersuchung ließ sich somit ein Trend für eine günstigere Überlebensprognose bei Larynxkarzinomen feststellen.

4.5.5 T-Stadium

Für die Untersuchung der prognostischen Bedeutung des T-Stadiums wurden die Stadien cT1 und cT2 zusammengefasst und mit dem Stadium cT3 und dem Stadium cT4 verglichen. Die Analyse bezieht sich auf 130 Patienten, nicht berücksichtigt wurden der Patient mit CUP (cTx) und der Patient ohne Information über die lokoregionäre Kontrolle (cT2).

Bei den verbleibenden 18 Patienten der Stadien cT1-2 wurden 6 (33,3%) lokoregionäre Rezidive beobachtet, bei den 47 Patienten mit Stadium cT3 14 (29,8%) Ereignisse und bei den 65 Patienten mit Stadium cT4 waren es 37 (56,9%).

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten der Stadien cT1-2 87,7%, 56,9% und 38%, gegenüber 83,4%, 71% und 52,4% für Patienten mit Stadium cT3 und 50,8%, 39,2% und 34,9% für Patienten mit Stadium cT4. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für Patienten der Stadien cT1-2 bei 35,1 Monaten und für Patienten des Stadiums cT4 bei 13,8 Monaten; für Patienten des Stadiums cT3 wurde es nicht erreicht, siehe Abb. 16. Der Unterschied zwischen den Kurvenverläufen war signifikant mit $p = 0,005$ (Chi-Quadrat = 10,608, logrank).

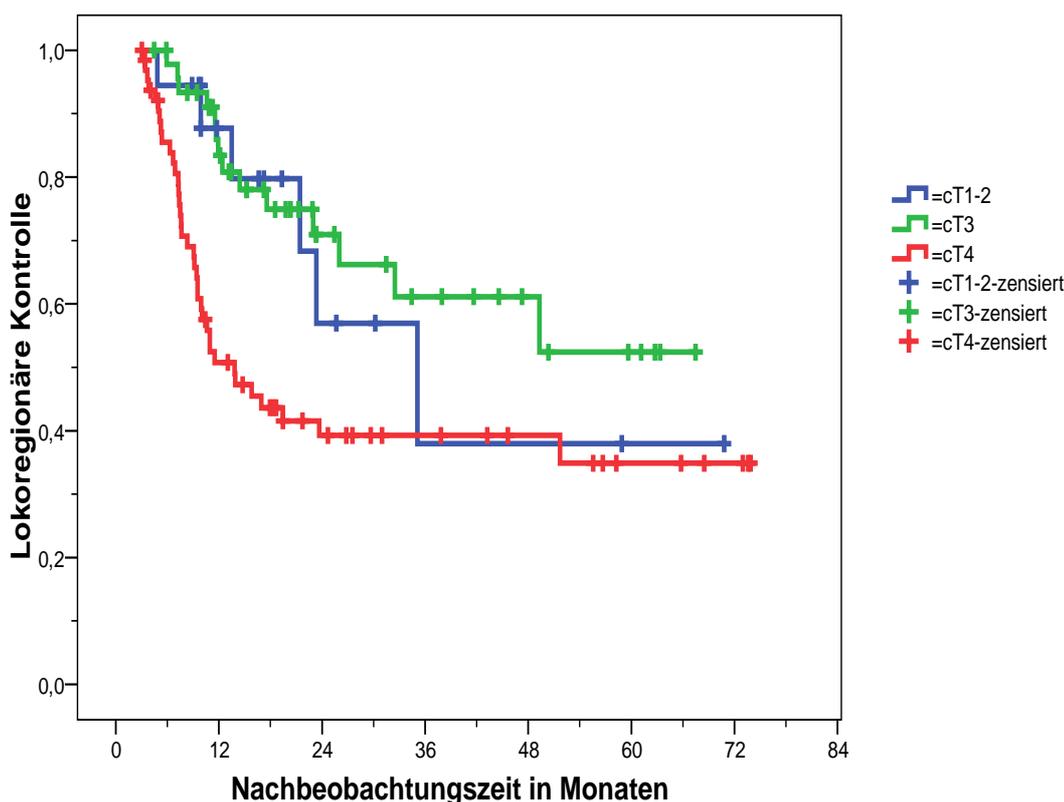


Abb. 16: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit cT1-2 (n=18) versus cT3 (n=47) versus cT4 (n=65); $p=0,005$

Zur genaueren Analyse, welche dieser drei Kurven zueinander einen signifikanten Unterschied aufwiesen, wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt.

So wurden die Subgruppen der Stadien cT1-2 und cT3 miteinander verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser beiden Subgruppen (Chi-Quadrat = 0,271, $p = 0,602$; logrank).

Ebenso war der Unterschied zwischen cT1-2 und cT4 in der Analyse nicht signifikant, es war jedoch ein Trend zugunsten einer besseren lokoregionären Kontrolle bei niedrigerem T-Stadium erkennbar (Chi-Quadrat = 3,012, $p = 0,083$; logrank).

Der Vergleich des stärker besetzten Stadiums cT3 mit cT4 jedoch zeigte einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,002$ (Chi-Quadrat = 9,350, logrank).

Fasst man alle Patienten der Stadien cT1 bis cT3 als eine Gruppe zusammen mit einer absoluten Anzahl lokoregionärer Rezidive von 20 bei 65 Patienten (30,8%), so ergibt sich nach 1, 2 und 5 Jahren eine lokoregionäre Kontrollrate von 84,5%, 67,1% und 49,2%.

Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für die Patienten der Stadien cT1-3 bei 49,3 Monaten. Der Unterschied der Kurvenverläufe für Patienten der Stadien cT1-3 im direkten Vergleich zu cT4 war hoch signifikant mit $p = 0,001$ (Chi-Quadrat = 10,513, logrank, siehe Abb. 17)

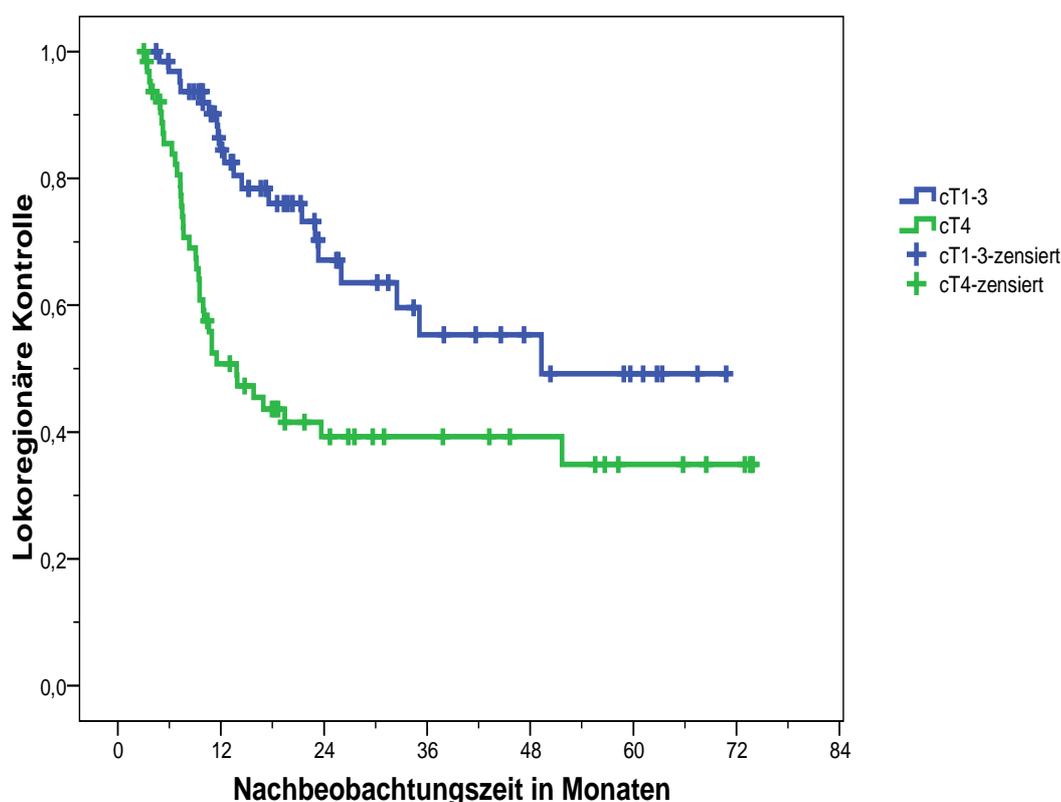


Abb. 17: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit cT1-3 (n=65) versus cT4 (n=65); $p=0,001$

Für den Endpunkt MFS wurden in der Gruppe der 65 Patienten mit den Stadien cT1-3 versus cT4 14 systemische Metastasierungen beobachtet, während es bei den 65 Patienten mit Stadium cT4 20 Ereignisse waren. Die metastasenfremie Überlebensrate betrug nach 1, 2 und 5 Jahren 88,4%, 76,9% und 70,2% im Vergleich zu 74,8%, 63,3% und 59,4%. Das mediane metastasenfremie Überleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der Unterschied der beiden Gruppen war mit $p = 0,129$ (Chi-Quadrat = 2,300) nicht signifikant.

Das Tumorstadium wurde ebenso als prognostischer Faktor im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben untersucht. Die Analyse bezieht sich auf alle 131

Patienten mit definiertem T-Status, der cTx-Patient wurde wiederum nicht berücksichtigt.

Zunächst wurde eine Subgruppenanalyse zwischen den Stadien cT1-2 versus cT3 und versus cT4 durchgeführt. Bei den 19 Patienten der T-Stadien cT1-2 wurden 10 (52,6%) Todesfälle beobachtet, bei den 47 Patienten mit Stadium cT3 waren es 23 (48,9%) Todesfälle und bei den 65 Patienten mit Stadium cT4 waren es 43 (66,2%).

Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten der Stadien cT1-2 bei 25,6 Monaten versus 30 Monaten bei Patienten mit Stadium cT3 versus 18,3 Monaten bei Patienten mit Stadium cT4. Die Analyse der Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven in den Subgruppen ergaben keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (Chi-Quadrat = 2,926, $p = 0,232$; logrank).

In einem weiteren Vergleich wurden die T-Stadien cT1-cT3 zu einer Gruppe zusammengefasst. In der Gruppe der 66 Patienten der T-Stadien cT1-3 waren 33 (50%) Todesfälle beobachtet worden. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen hier 84,1%, 61,5% und 35,9% versus 63,1%, 40,4% und 34,5% für Patienten mit Stadium cT4. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 30 Monaten gegenüber 18,3 Monaten, siehe Abb. 18.

Der Unterschied der Kurvenverläufe zwischen diesen beiden Subgruppen war mit $p = 0,094$ (Chi-Quadrat = 2,810, logrank) nicht signifikant.

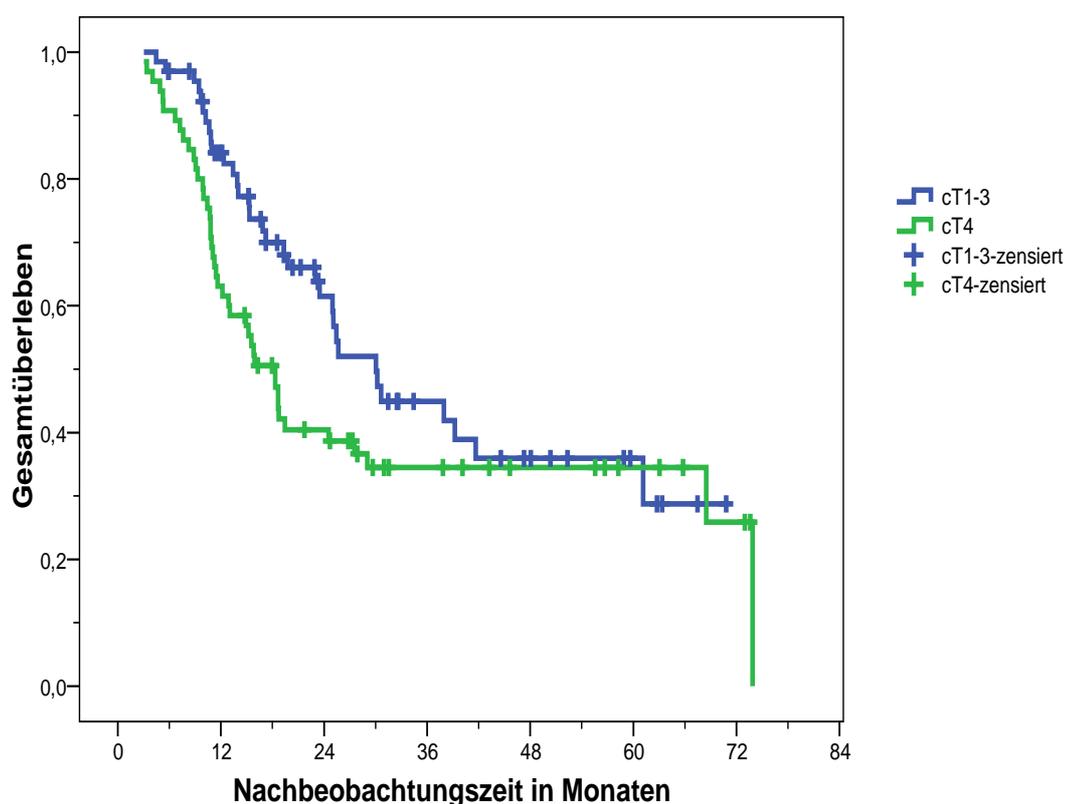


Abb. 18: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit cT1-3 (n=65) versus cT4 (n=65); $p = 0,094$

4.5.6 N-Stadium

Für die Untersuchung der prognostischen Bedeutung des N-Stadiums bezüglich des Endpunkts lokoregionäre Kontrolle wurde die Gruppe der Patienten mit Stadium cN0

mit denen der Stadien cN1-3 verglichen. Bei geringer Besetzung der Stadien cN1, cN2a und cN3 erschien eine weitergehende Unterscheidung nicht sinnvoll. Die Analyse bezieht sich auf 131 Patienten, nicht berücksichtigt wurde der Patient mit fehlender Information zur LRC (cNx).

Bei somit 22 Patienten mit Stadium cN0 wurden 7 (31,8%) lokoregionäre Rezidive beobachtet gegenüber 50 (45,9%) in der Gruppe der 109 Patienten der Stadien cN1-3. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten mit Stadium cN0 80%, 64,6% und 55,4% gegenüber 65,7%, 51,5% und 40,4% für Patienten mit cN1-3. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben wurde in der Gruppe des N-Stadiums cN0 nicht erreicht und lag in der Gruppe der Stadien cN1-3 bei 26 Monaten. Der Unterschied der Kurvenverläufe war nicht signifikant (Chi-Quadrat = 1,485, $p = 0,223$; logrank).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt MFS ergab für die 22 Patienten, die prätherapeutisch keine regionären Lymphknotenmetastasen aufwiesen, 3 Fernmetastasierungen im Verlauf. In der Gruppe der 109 Patienten mit lymphatischer Metastasierung dagegen wurden 31 Metastasen beobachtet. Nach 1, 2 und 5 Jahren lag das metastasenfremie Überleben in der Gruppe mit cN0 bei 95%, 89,1% und 79,2% versus 79,4%, 66,8% und 62,6% für Patienten mit cN1-3.

Das mediane metastasenfremie Überleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der Unterschied der beiden Gruppen war mit $p = 0,138$ (Chi-Quadrat = 2,200) nicht signifikant.

Bei der Analyse des Lymphknotenstatus für den Endpunkt OS wurden bei den nun 23 Patienten mit cN0-Status 16 Todesfälle gegenüber 60 Ereignissen in der Gruppe der 109 Patienten mit lymphatischer Metastasierung beobachtet. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben 78,3%, 51% und 29,2% gegenüber 72,6%, 51,2% und 37,8%. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe der Patienten mit cN0 bei 25 Monaten versus 24,5 Monaten für Patienten mit cN1-3. Der Unterschied der beiden Gruppen war mit $p = 0,927$ (Chi-Quadrat = 0,008) nicht signifikant.

4.5.7 UICC-Stadium

Die prognostische Bedeutung des UICC-Stadiums wurde für die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht. Dafür wurden zwei Subgruppen gebildet und miteinander verglichen.

Es wurden die UICC-Stadien I-III zusammengefasst mit Information zu 22 Patienten (LRC, MFS) bzw. 23 Patienten (OS) und der Gruppe des UICC-Stadiums IV mit 109 Patienten gegenüber gestellt.

Bei den 22 Patienten der Stadien I-III wurden 6 (27,3%) lokoregionäre Rezidive beobachtet, in der Gruppe der 109 Patienten mit Stadium IV traten 51 (46,8%) Ereignisse auf. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten mit Stadium I-III 88,9%, 67,7% und 58% gegenüber 63,7%, 51% und 40% für Patienten mit Stadium IV. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben wurde für die Gruppe der Stadien I-III nicht erreicht und lag für Patienten mit Stadium IV bei 26 Monaten, siehe Abb. 19.

Der Unterschied war mit $p = 0,046$ (Chi-Quadrat = 3,976, logrank) signifikant.

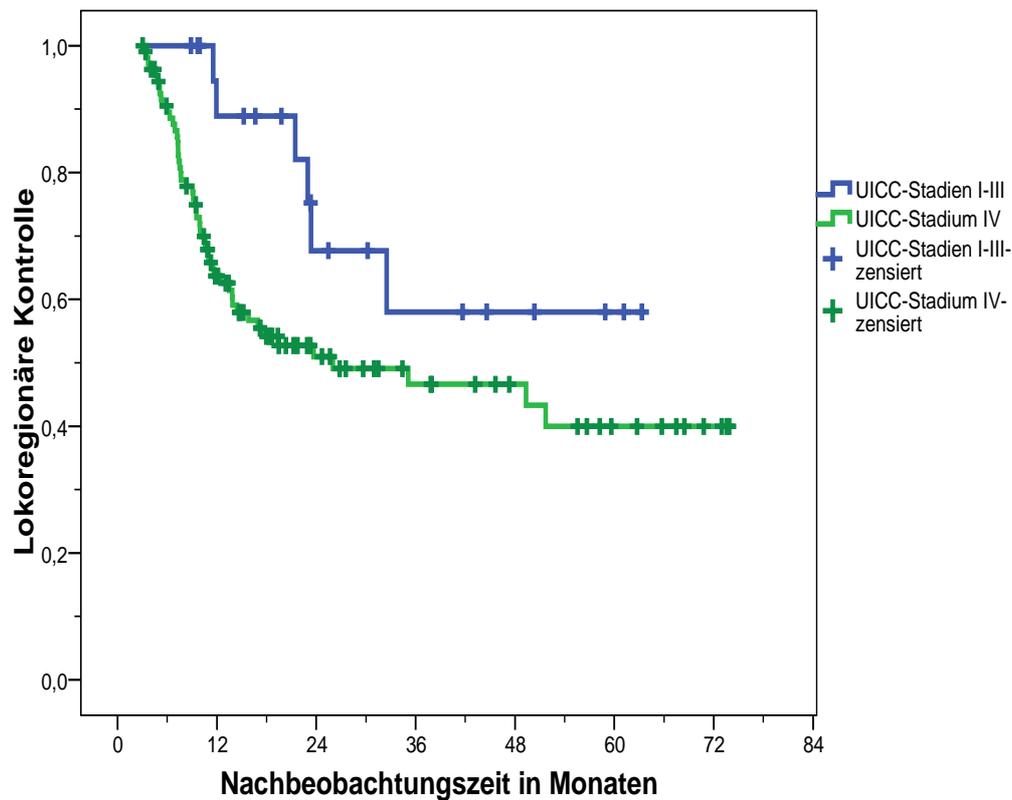


Abb. 19: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten der UICC-Stadien I-III (n=22) versus Stadium IV (n=109); $p=0,046$

In einer weiteren Analyse wurde der Endpunkt MFS untersucht. Unter den 22 Patienten im Stadium I-III traten bei 2 (9,1%) Patienten systemische Metastasen auf, in der Gruppe der 109 Patienten im Stadium IV dagegen waren es 32 (29,4%) Ereignisse.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die metastasenfreie Überlebensrate für Patienten im Stadium I-III 95,5%, 95,5% und 85,9% gegenüber 79,1%, 65,1% und 60,8% für Patienten mit Stadium IV. Das mediane metastasenfreie Überleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der Unterschied war mit einem p -Wert = 0,034 (Chi-Quadrat = 4,500, logrank) signifikant. Die zugehörigen Kurvenverläufe sind in Abb. 20 dargestellt.

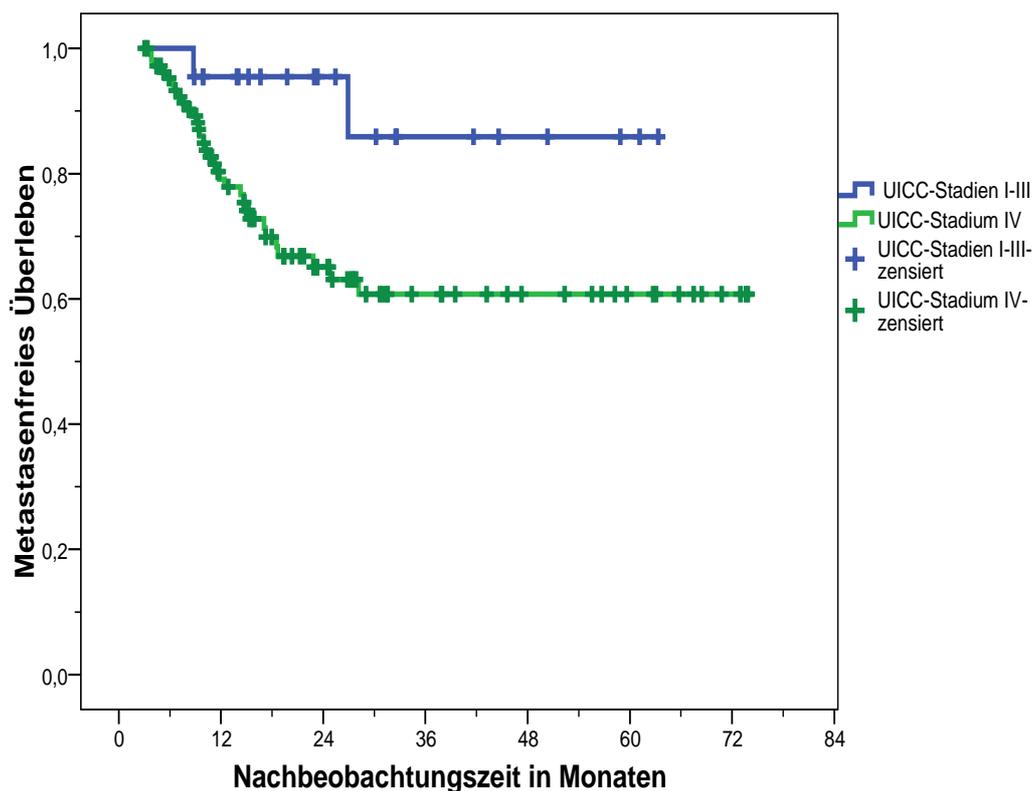


Abb. 20: Metastasenfreie Überlebensraten für Patienten der UICC Stadien I-III (n=22) versus Stadium IV (n=109), $p=0,034$

Abschließend wurde noch der Einfluss des UICC-Stadiums im Hinblick auf das OS untersucht. Bei den nun 23 Patienten der Stadien I-III, die in die Auswertung einbezogen werden konnten, wurden 13 (56,5%) Todesfälle beobachtet, in der Gruppe der 109 Patienten im Stadium IV traten 63 (57,8%) Todesfälle auf.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten der Stadien I-III 86,7%, 67,3% und 36% gegenüber 70,9%, 47,6% und 35,9% für Patienten mit Stadium IV.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 39,2 Monaten für Patienten der Stadien I-III versus 19,4 Monaten für Patienten im Stadium IV. Der Unterschied war nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,578, $p = 0,447$, logrank).

4.5.8 Histologischer Differenzierungsgrad

Die prognostische Bedeutung der histologischen Differenzierung der Tumoren wurde ebenso für die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht. Dazu wurden zwei Subgruppen gebildet und miteinander verglichen. Unter der Hypothese eines günstigeren Krankheitsverlaufs wurden Patienten mit einem Differenzierungsgrad von G1 oder G2 inklusive Gx zusammengefasst (n=78), Patienten mit einem Differenzierungsgrad von G3 oder G4 bildeten die andere Gruppe (n = 53 für die Analyse von LRC und MFS bzw. n = 54 für OS).

Bei den 78 Patienten mit besser differenzierten Tumoren wurden 36 (46,2%) lokoregionäre Rezidive beobachtet gegenüber 21 (39,6%) Ereignissen bei den 53 Patienten mit geringer differenzierten Tumoren. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten mit G1, G2 oder Gx 65,8%, 48% und 39,4%

gegenüber 70,9%, 61% und 42,7% für die Patienten mit G3- oder G4-Status. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für Patienten mit besserer Differenzierung bei 23,7 Monaten versus 49,3 Monaten für Patienten mit geringgradig differenzierten Tumoren. Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Chi-Quadrat = 1,071, $p = 0,301$; logrank).

Im Hinblick auf das MFS traten in der Gruppe der 78 Patienten mit den Differenzierungsgraden G1, G2 oder Gx 19 (24,4%) systemische Metastasierungen auf gegenüber 15 (28,3%) Ereignissen in der Gruppe der 53 Patienten mit G3 oder G4. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die metastasenfremie Überlebensrate für Patienten mit besserer Tumordifferenzierung 83,8%, 73,5% und 64,5% gegenüber 79,9%, 66,9% und 66,9% für Patienten mit gering differenzierten Tumoren. Das mediane metastasenfremie Überleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der Unterschied in den Kurvenverläufen war nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,031, $p = 0,861$; logrank).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden in der Gruppe der 78 Patienten mit den Differenzierungsgraden G1, G2 oder Gx 44 (56,4%) Todesfälle beobachtet und in der Gruppe der nun 54 in die Auswertung einbezogenen Patienten mit G3 oder G4 32 (59,3%).

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit besser differenzierten Tumoren 68,1%, 49,5% und 39,5% gegenüber 81,4%, 53,1% und 27,9% für Patienten mit gering differenzierten Tumoren.

Das mediane Gesamtüberleben lag für G1, G2 oder Gx bei 23,5 Monaten verglichen mit 25,1 Monaten für G3 oder G4. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,055, $p = 0,815$; logrank).

4.5.9 Sonographischer Malignitätsscore (MMCC)

Die prognostische Bedeutung des sonographischen Malignitätsscores wurde im Hinblick auf die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht.

Dazu wurde das Kollektiv von 94 Patienten in drei Subgruppen eingeteilt: 26 Patienten mit einem niedrigen (MMCC 1-4), 29 Patienten mit einem mittleren (MMCC 5-6) und 39 Patienten mit einem hohen sonographisch ermittelten Malignitätsscore (MMCC 7-8). Daten zu den drei Endpunkten lagen für alle 94 Patienten vor.

Im Hinblick auf den Endpunkt LRC wurden in der Gruppe mit niedrigem MMCC 8 (30,8%) lokoregionäre Rezidive beobachtet, in der Gruppe mit mittlerem MMCC 15 (51,7%) und in der Gruppe mit hohem MMCC 20 (51,3%). Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate bei MMCC 1-4 72,9%, 72,9% und 63,8%, bei MMCC 5-6 68,5%, 42% und 23,4% und bei MMCC 7-8 64,1%, 42,9% und 21,5%. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben wurde in der Gruppe der Patienten mit einem MMCC von 1-4 nicht erreicht, in der Gruppe mit einem MMCC von 5 und 6 lag es bei 17,6 Monaten und für Patienten mit einem MMCC von 7 und 8 bei 19,5 Monaten. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat = 3,976, $p = 0,137$; logrank).

Für eine weitere Analyse erfolgte die Zusammenfassung der Subgruppen mit einem MMCC von 5-6 und 7-8 zu einer Gruppe mit 68 Patienten, bei denen 35 lokoregionäre Rezidive beobachtet wurden. Nach 1, 2 und 5 Jahren lag die lokoregionäre Kontrollrate in dieser Gruppe bei 65,9%, 42,5% und 23,8%. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben betrug 17,6 Monate. Im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit einem MMCC von 1-4 war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,036 (Chi-Quadrat = 4,410) statistisch signifikant, siehe Abb. 21.

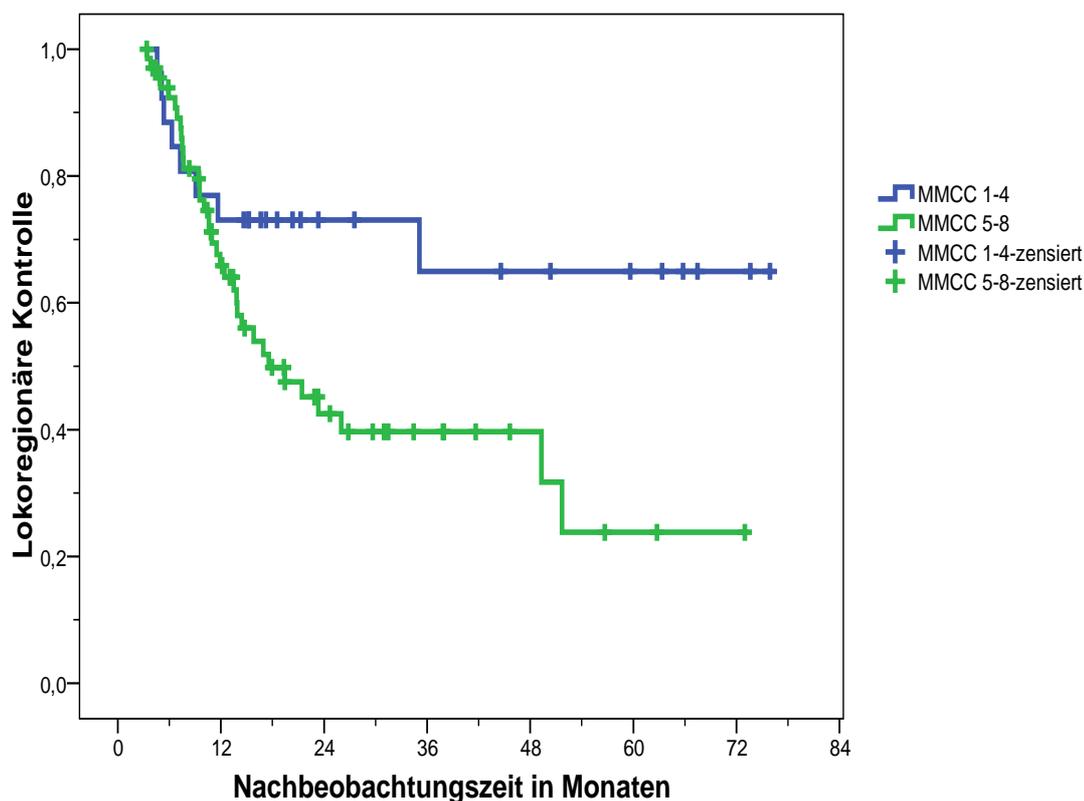


Abb. 21: Lokoregionäre Kontrollraten für Patienten mit MMCC 1-4 (n=26) versus MMCC 5-8 (n=68), p=0,036

Bezüglich des Endpunkts MFS wurden für Patienten mit MMCC 1-4 3 (11,5%) systemische Metastasierungen beobachtet, bei MMCC 5-6 traten 6 (20,7%) Ereignisse ein und bei MMCC 7-8 waren es 17 (43,6%). Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die metastasenfrem Überlebensrate für Patienten mit niedrigem MMCC 92,3%, 86,2% und 86,2%, bei mittlerem MMCC 86,8%, 74,6% und 66,3% und bei hohem MMCC 66,3%, 53% und 47,7%. Das mediane metastasenfrem Überleben wurde nur in der Gruppe der Patienten mit einem MMCC von 7 oder 8 erreicht und lag bei 26,9 Monaten, siehe Abb. 22.

Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war hoch signifikant mit einem p-Wert von 0,010 (Chi-Quadrat = 9,276, logrank).

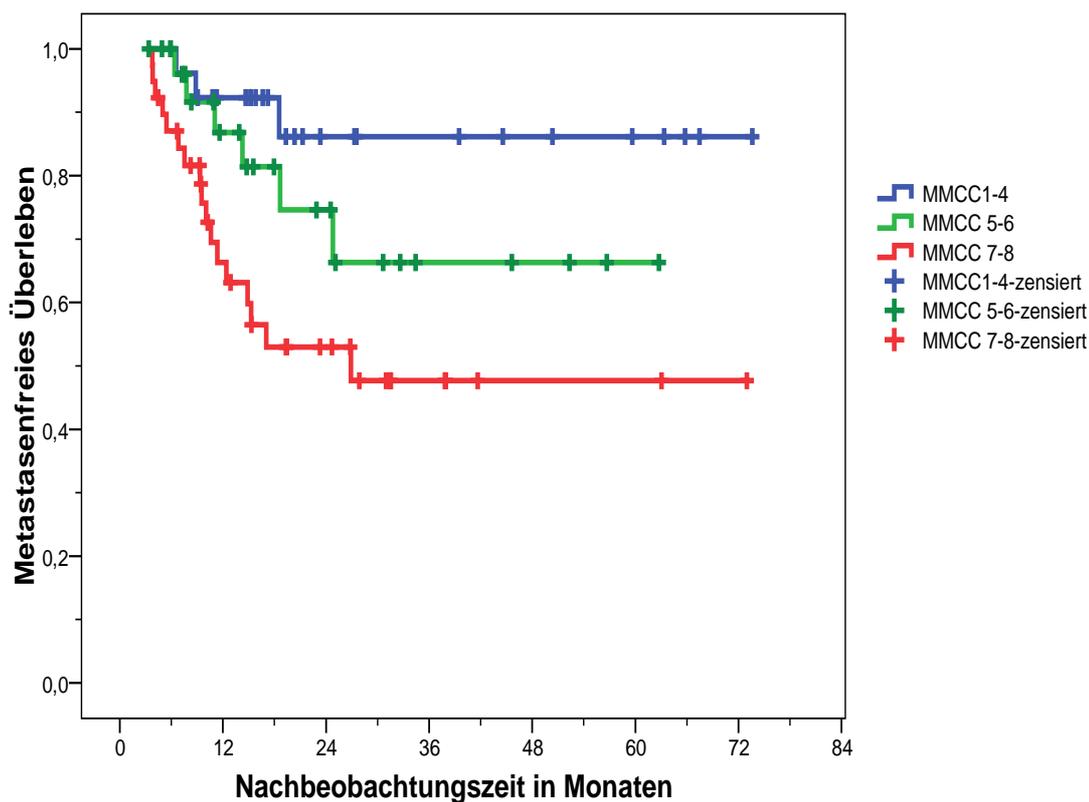


Abb. 22: Metastasenfreie Überlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 (n=26) versus MMCC 5-6 (n=29) versus MMCC 7-8 (n=39); p=0,010

Nach weiterer Zusammenfassung der Subgruppen mit niedrigem und mittlerem Malignitätsscore zu einer Gruppe (MMCC 1-6, n = 55 Patienten mit 9 Ereignissen und metastasenfreien Überlebensraten von 89,7%, 80,8% und 76,6% nach 1, 2 und 5 Jahren) erhöhte sich die statistische Bedeutung des signifikanten Unterschieds im Vergleich zu MMCC 7-8 auf einen p-Wert von 0,004 (Chi-Quadrat = 8,470, logrank) für diesen Endpunkt.

In Bezug auf den Endpunkt OS wurden in der Gruppe der Patienten mit MMCC 1-4 7 (26,9%) Todesfälle beobachtet, bei MMCC 5-6 traten 16 (55,2%) Ereignisse auf und bei MMCC 7-8 verstarben 26 (66,7%) Patienten.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit niedrigem MMCC 84,6%, 74,2% und 66%, bei mittlerem MMCC 74%, 51,9% und 31,2% und bei hohem MMCC 61,5%, 39,9% und 16%.

Das mediane Gesamtüberleben wurde für Patienten mit einem MMCC von 1-4 nicht erreicht, in der Gruppe der Patienten mit einem MMCC von 5 oder 6 lag es bei 24,5 Monaten und für Patienten mit einem MMCC von 7 oder 8 bei 16,9 Monaten, siehe Abb. 23.

Der Unterschied zwischen den drei Subgruppen war mit einem p-Wert von 0,018 (Chi-Quadrat = 8,045, logrank) signifikant.

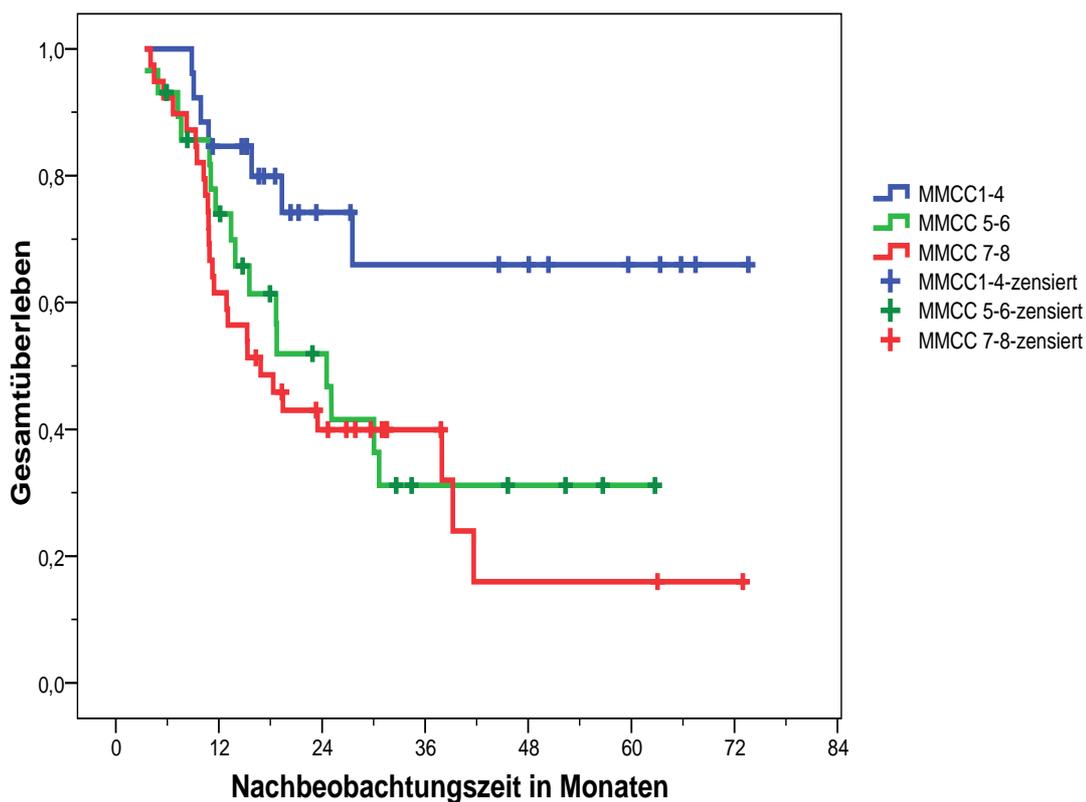


Abb. 23: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 (n=26) versus MMCC 5-6 (n=29) versus MMCC 7-8 (n=39); p=0,018

Nach weiterer Zusammenfassung der Subgruppen mit mittlerem und hohem Malignitätsscore zu einer Gruppe (MMCC 5-8, n = 68 Patienten mit 42 Ereignissen und Gesamtüberlebensraten von 66,5%, 44,7% und 23,9% nach 1, 2 und 5 Jahren) erhöhte sich die statistische Bedeutung des signifikanten Unterschieds im Vergleich zu MMCC 1-4 auf einen p-Wert von 0,006 (Chi-Quadrat = 7,567, logrank) für diesen Endpunkt, siehe Abb. 24.

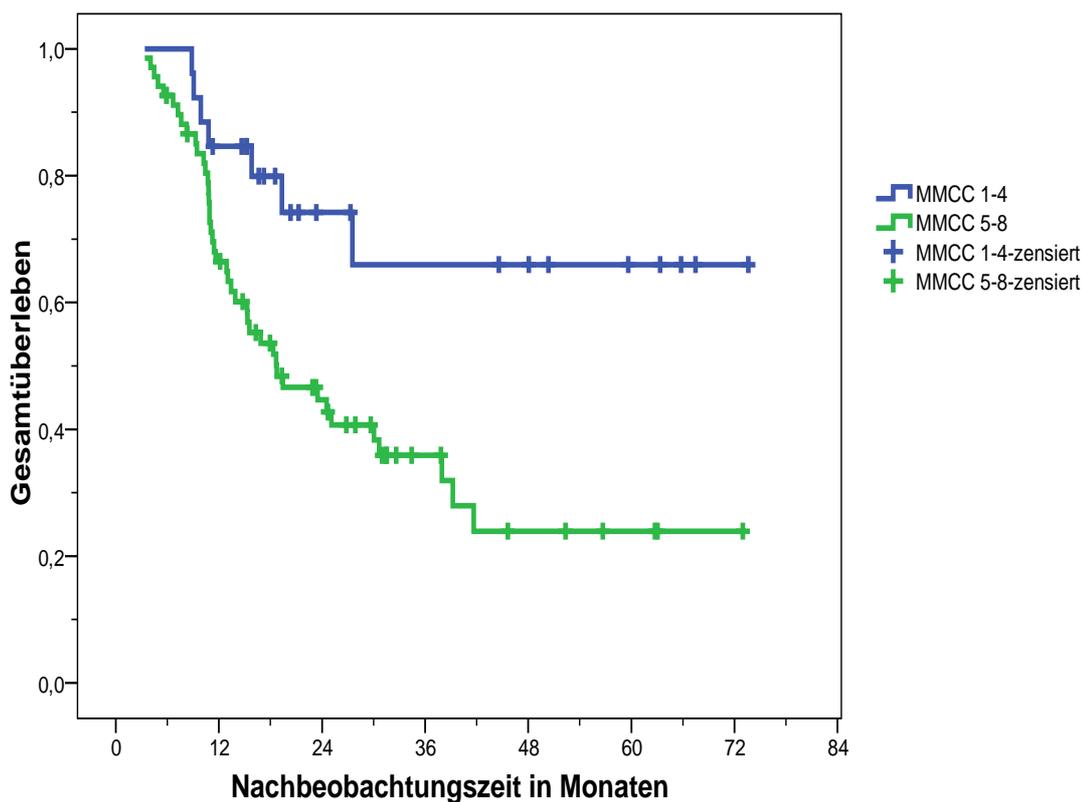


Abb. 24: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit MMCC 1-4 (n=26) versus MMCC 5-8 (n=68), p=0,006

4.5.10 Applizierte Gesamtdosis

Der prognostische Einfluss einer verringerten Gesamtdosis, d.h. einer Dosis < 69 Gy, wurde für die Endpunkte LRC und OS untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse der 10 Patienten mit einer Gesamtdosis < 69 Gy den 121 bzw. 122 Patienten mit Gesamtdosen > 69 Gy und verfügbarer Information zu lokoregionärer Kontrolle bzw. Gesamtüberleben gegenübergestellt.

Bei den 10 Patienten mit niedrigerer Gesamtdosis wurden 6 lokoregionäre Rezidive beobachtet, bei den 121 Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy traten 51 (42,1%) Ereignisse auf.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten mit verringerter Gesamtdosis 66,7%, 44,4% und 22,2% gegenüber 68%, 54,2% und 44,4% für Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy.

Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für Patienten mit niedrigerer Gesamtdosis bei 13,9 Monaten versus 49,3 Monaten für Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy. Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen war nicht signifikant (Chi-Quadrat = 1,092, p = 0,296; logrank).

Für das Gesamtüberleben ergaben sich folgende Zahlen: In der Gruppe der 10 Patienten mit niedrigerer Gesamtdosis wurden 4 Todesfälle beobachtet, bei den 122 Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy traten 72 (59%) Ereignisse auf.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit verringerter Gesamtdosis 80%, 68,6% und 54,9% gegenüber 73,3%, 49,7% und 34,3% für Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy.

Das mediane Gesamtüberleben wurde für Patienten mit niedrigerer Gesamtdosis somit nicht erreicht und lag für Patienten mit einer Gesamtdosis > 69 Gy bei 23,5 Monaten. Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen war nicht signifikant (Chi-Quadrat = 0,583, $p = 0,445$; logrank).

4.5.11 Bestrahlungspause

Die prognostische Bedeutung einer Bestrahlungspause wurde anhand der Endpunkte LRC und OS untersucht. Bei den 15 Patienten, deren Strahlentherapie zwischen 3 und 10 Tagen pausiert werden musste, wurden 4 (26,7%) lokoregionäre Rezidive beobachtet, bei den 116 Patienten ohne eine Bestrahlungspause waren es 53 (45,7%) Ereignisse. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für Patienten mit Pause 78,8%, 70,9% und 70,9% gegenüber 66,7%, 50,9% und 37,1% für Patienten ohne Bestrahlungspause. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben betrug für die Gruppe der 116 Patienten ohne Pause 26 Monate und wurde für Patienten mit Pause nicht erreicht. Der Unterschied im Vergleich dieser beiden Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat = 2,314, $p = 0,128$; logrank).

Für die Analyse des Endpunktes OS wurden in der Gruppe der 15 Patienten mit Pause 10 Todesfälle beobachtet gegenüber von 66 Todesfällen in der Gruppe der 117 Patienten, die ohne Unterbrechung behandelt wurden. Nach 1, 2 und 5 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit Pause bei 78,6%, 57,1% und 42,9% versus 73%, 50,1% und 34,5% für die Gruppe der Patienten ohne Pause.

Das mediane Gesamtüberleben lag in der kleinen Gruppe der 15 Patienten bei 30,2 Monaten gegenüber von 24,5 Monaten für die große Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit $p = 0,755$ (Chi-Quadrat = 0,097) nicht signifikant.

4.5.12 Applikation von Chemotherapie

Die prognostische Bedeutung der simultanen Gabe einer Chemotherapie wurde im Hinblick auf die drei Endpunkte LRC, MFS und OS untersucht.

Für den Endpunkt LRC wurden in der Gruppe der 107 Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhalten hatten, 44 (41,1%) lokoregionäre Rezidive beobachtet, bei den 24 in die Berechnung eingehenden Patienten ohne Chemotherapie waren es 13 (54,2%).

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate 70,1%, 57,1% und 46,1% für Patienten mit simultaner Chemotherapie gegenüber 56%, 33,2% und 24,9% für Patienten ohne simultane Chemotherapie. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag für die Patienten mit Erhalt einer Chemotherapie bei 49,3 Monaten verglichen mit 13,9 Monaten für Patienten ohne Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen war statistisch noch nicht signifikant (Chi-Quadrat = 2,627, $p = 0,105$; logrank).

Bezüglich des Endpunkts MFS wurden in der Gruppe der 107 Patienten, die eine simultane Chemotherapie erhalten hatten, 29 (27,1%) systemische Metastasen beobachtet, bei den 24 Patienten ohne Chemotherapie waren es 5 (20,8%) Ereignisse. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die metastasenfreie Überlebensrate 81,5%, 69,6% und 65,6% für Patienten mit Chemotherapie gegenüber 84,4%, 76,8% und 64% für Patienten ohne Chemotherapie. Das mediane metastasenfreie Überleben wurde für beide Gruppen nicht erreicht. Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied im metastasenfreien Überleben für Patienten mit und ohne Chemotherapie (Chi-Quadrat = 0,011, $p = 0,916$; logrank).

Im Hinblick auf den Endpunkt OS wurden in der Gruppe der 107 Patienten mit simultaner Chemotherapie 57 (53,3%) Todesfälle beobachtet, bei den nun 25 in die Berechnung eingehenden Patienten ohne Chemotherapie waren es 19 (76%) Ereignisse. Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate 76,2%, 54,4% und 39,2% für Patienten mit Chemotherapie gegenüber 62,9%, 35,9% und 18% für Patienten ohne Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben lag für die Patienten mit simultaner Chemotherapie bei 27,5 Monaten verglichen mit 15,5 Monaten für die Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie, siehe Abb. 25. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,023 (Chi-Quadrat = 5,177, logrank) signifikant.

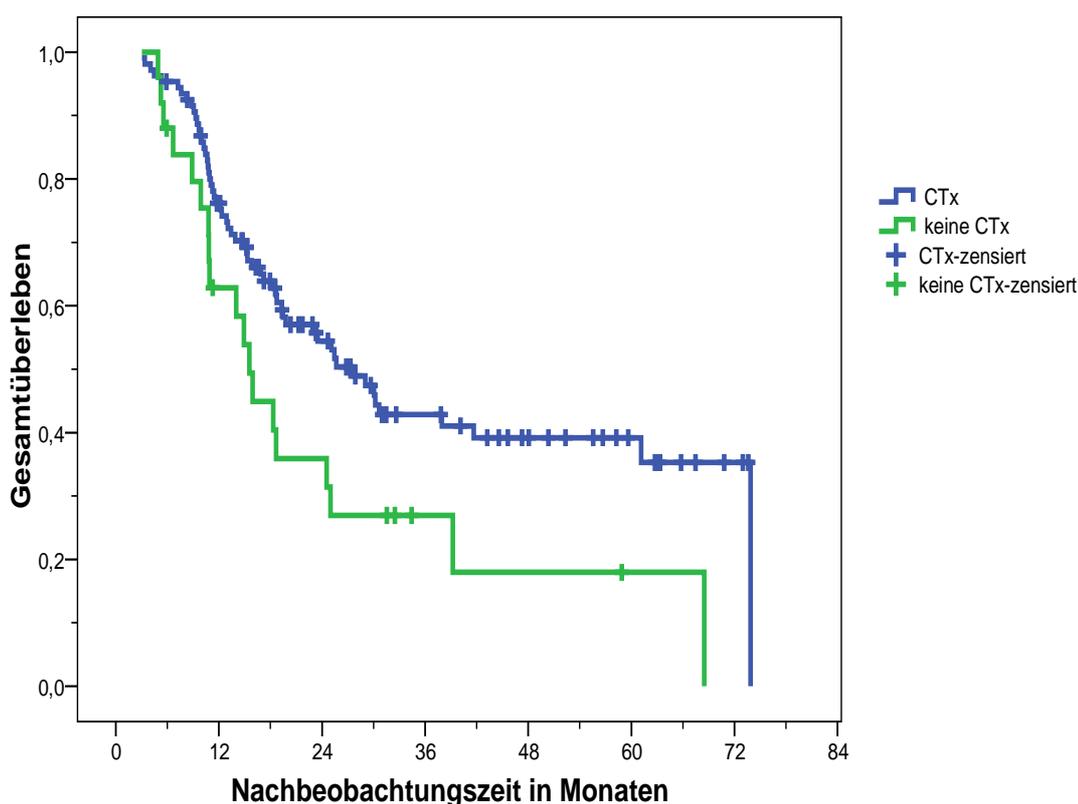


Abb. 25: Gesamtüberlebensraten für Patienten mit simultaner Chemotherapie (n=107) versus Patienten ohne Chemotherapie (n=25), $p=0,023$

4.5.13 Remissionsstatus nach Therapie

Von den 88 Patienten bei denen nach Therapie als günstigster Remissionsstatus eine CR festgestellt wurde, entwickelten 21 Patienten (23,9%) im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv. Im Gegensatz dazu waren es bei den 33 Patienten, die eine PR erreichten 26 Patienten (78,8%). Für die 5 Patienten, die als günstigsten Status nur eine SD hatten, kam es in 100% der Fälle zum Progress und die 5 Patienten mit PD wurden gleich unter fehlender lokoregionärer Kontrolle gewertet.

In einem aus Tab. 11 abgeleiteten Vierfeldertest (unter Zusammenfassung von PR, SD und PD zu einer Gruppe im Vergleich zu CR), ergibt sich eine hoch signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle für CR-Patienten mit einem p-Wert von $<0,001$ (Chi-Quadrat = 232,9).

Tab. 11: Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf die lokoregionäre Kontrolle (n=131)

Remissionsstatus nach Therapie	Lokoregionäre Kontrolle	Lokoregionäres Rezidiv	Summe
CR	67	21	88
PR	7	26	33
SD	0	5	5
PD	0	5	5
Σ	74	57	131

Auch die Analyse nach Kaplan-Meier ergab für Patienten mit einer CR als günstigstem Status nach Therapie eine signifikant höhere lokoregionäre Kontrollrate im Vergleich zu Patienten mit einer PR, SD oder PD.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate für die Gruppe der 88 Patienten mit CR 95,1%, 76,2% und 60,8% gegenüber einer Kontrollrate von 59% nach einem Jahr in der Gruppe der 43 Patienten mit den schlechteren Remissionsstadien. Nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit hatten in dieser Gruppe bereits alle Patienten ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt. Daraus ergibt sich für diese Patienten ein medianes lokoregionär rezidivfreies Überleben von 7,5 Monaten.

Der Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ (Chi-Quadrat = 137,9, logrank) hoch signifikant. Abb. 26 veranschaulicht den Verlauf der lokoregionären Kontrollrate in den einzelnen Subgruppen.

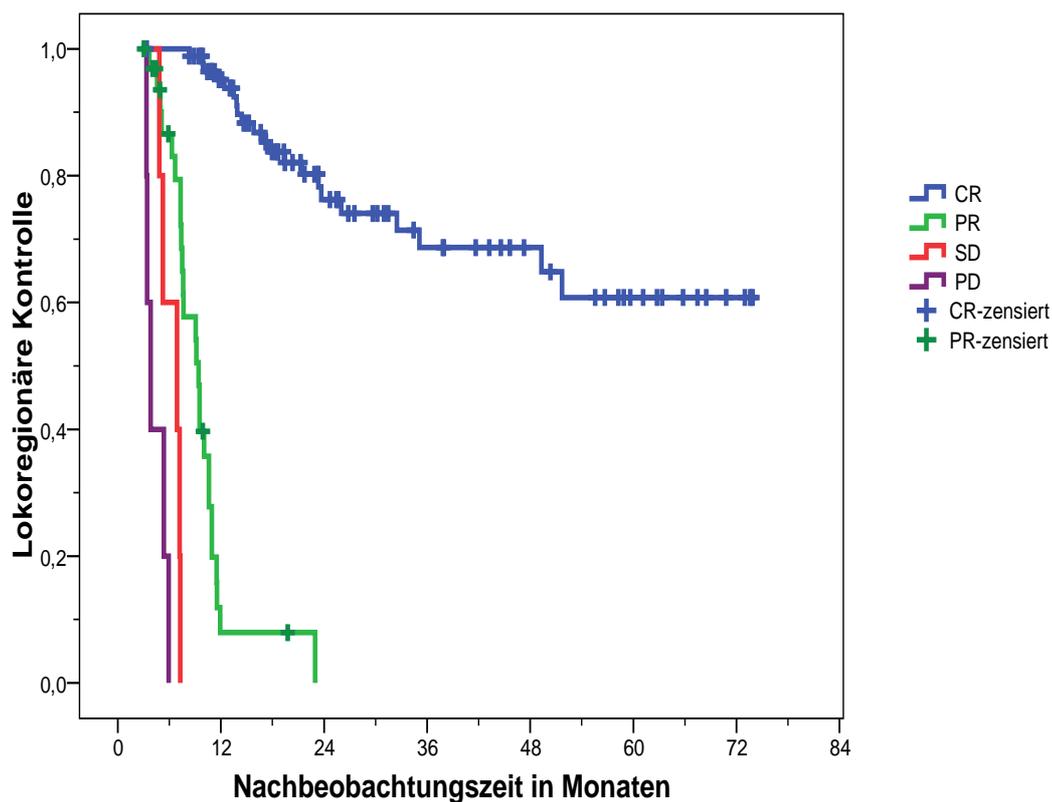


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf die Lokoregionäre Kontrolle (CR: n=88, PR: n=33, SD: n= 5, PD: n=5), $p < 0,001$

Auch die Untersuchung für das Gesamtüberleben ergab ein hoch signifikantes Ergebnis: Patienten mit einer CR wiesen eine deutlich höhere Überlebenschance auf. Bei den 88 Patienten mit dem posttherapeutischen Remissionsstatus einer CR wurden 37 Todesfälle (42%) im Verlauf beobachtet im Gegensatz zu 39 (88,6%) in der Gruppe der 44 Patienten mit schlechterem Remissionsstatus.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für Patienten mit CR 90,8%, 70,8% und 51,2% versus 38,4%, 11,2% und 5,6% für die zusammengefasste Gruppe der Patienten mit PR, SD oder PD. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 61,1 Monaten versus 10,9 Monaten.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit einem p-Wert von $< 0,001$ (Chi-Quadrat = 75,362, logrank) hoch signifikant, siehe Abb. 27.

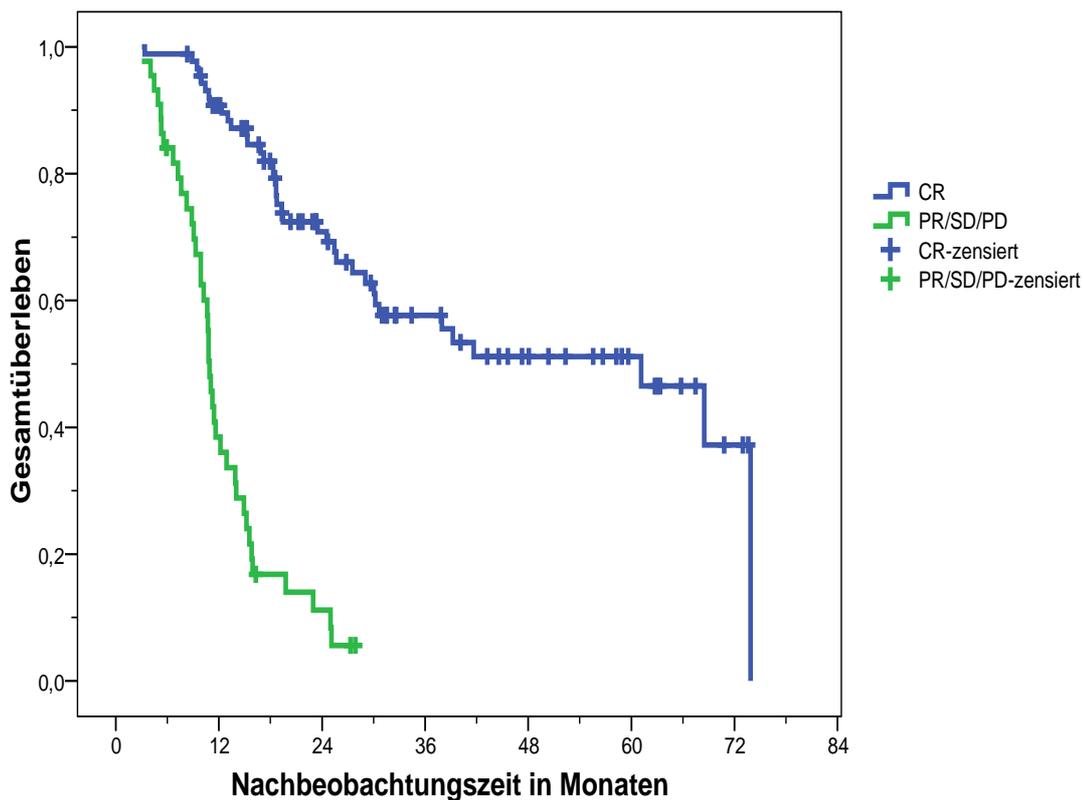


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Remissionsstatus nach Therapie auf das Gesamtüberleben (CR: n=88, PR/SD/PD: n=44), $p < 0,001$

4.5.14 Lokoregionäre Kontrolle

Von den 57 Patienten, die ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt hatten, verstarben 46 Patienten (80,7%) im Beobachtungszeitraum, während in der Gruppe der 74 Patienten, die sich unter lokoregionärer Kontrolle befanden, nur 29 Todesfälle (39,2%) beobachtet wurden.

In der Vierfeldertafel ergibt die Analyse mit einem p-Wert von $< 0,001$ (Chi-Quadrat = 22,672) ein hoch signifikantes Ergebnis, siehe Tab.12.

Tab. 12: Vierfeldertafel zum Einfluss des lokoregionären Rezidivs auf das Überleben (n=131)

Status	lebend	verstorben	Summe
Lokoregionäre Kontrolle	45	29	74
Lokoregionäres Rezidiv	11	46	57
Summe	56	75	131

Auch die Analyse nach Kaplan-Meier ergab für Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv ein signifikant höheres Risiko zu versterben.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für 74 Patienten unter lokoregionärer Kontrolle 83,4%, 70,4% und 56,3% gegenüber 60,8%, 28% und 14,1% für die 57 Patienten, die ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt hatten.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 68,5 Monaten für Patienten unter lokoregionärer Kontrolle und 15,2 Monaten für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv.

Der Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ (Chi-Quadrat = 24,964, logrank) hoch signifikant, siehe Abb. 28.

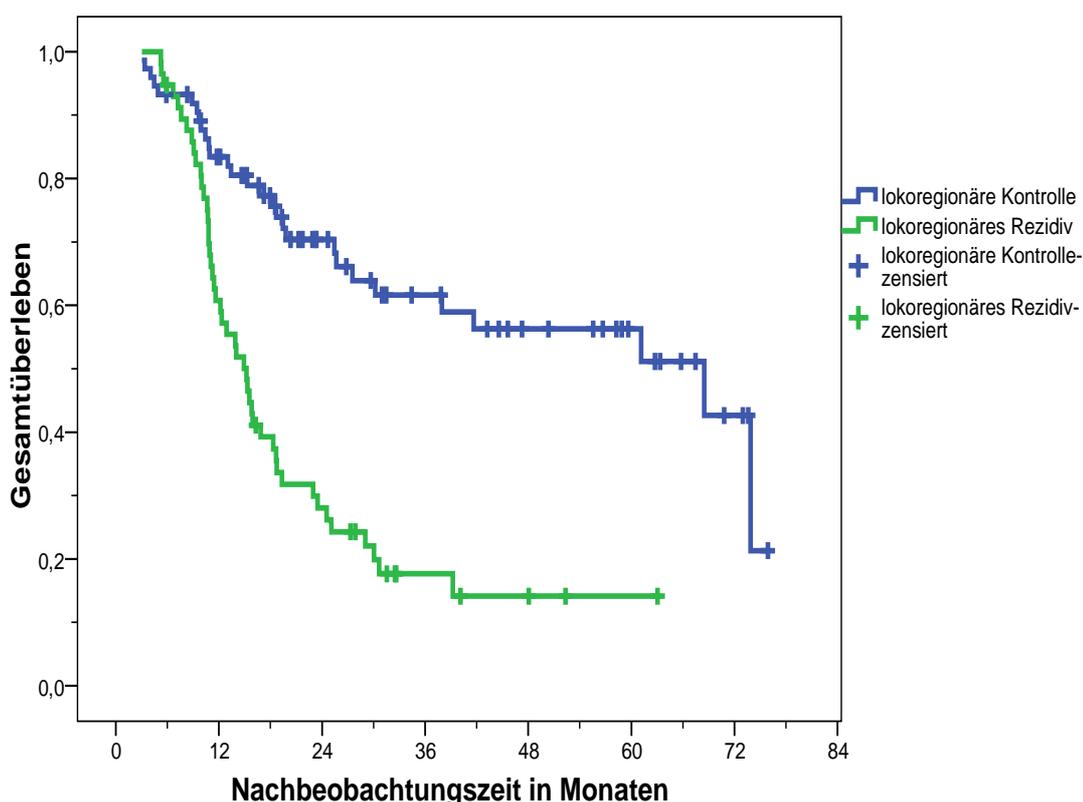


Abb. 28: Einfluss des Auftretens eines Lokalrezidivs auf das Gesamtüberleben (in Kontrolle: n=74, mit Rezidiv: n=57), $p<0,001$

Auch die Analyse für den Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben ergab ein hoch signifikantes Ergebnis dafür, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs prädiktiv für das Versterben am Kopf-Hals-Tumor ist.

In die Untersuchung gingen 130 Patienten ein: 73 Patienten mit lokoregionärer Kontrolle, bei denen es zu 12 tumorbedingten Todesfällen kam und 57 Patienten bei denen ein Rezidiv auftrat und von denen 44 tumorbedingt verstarben.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug das krankheitsspezifische Überleben für 73 Patienten unter lokoregionärer Kontrolle 93,9%, 80,9% und 78,4% gegenüber 62,3%, 29,7% und 15% für die 57 Patienten, die ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt hatten.

Der Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ (Chi-Quadrat = 43,478) hoch signifikant, siehe Abb. 29.

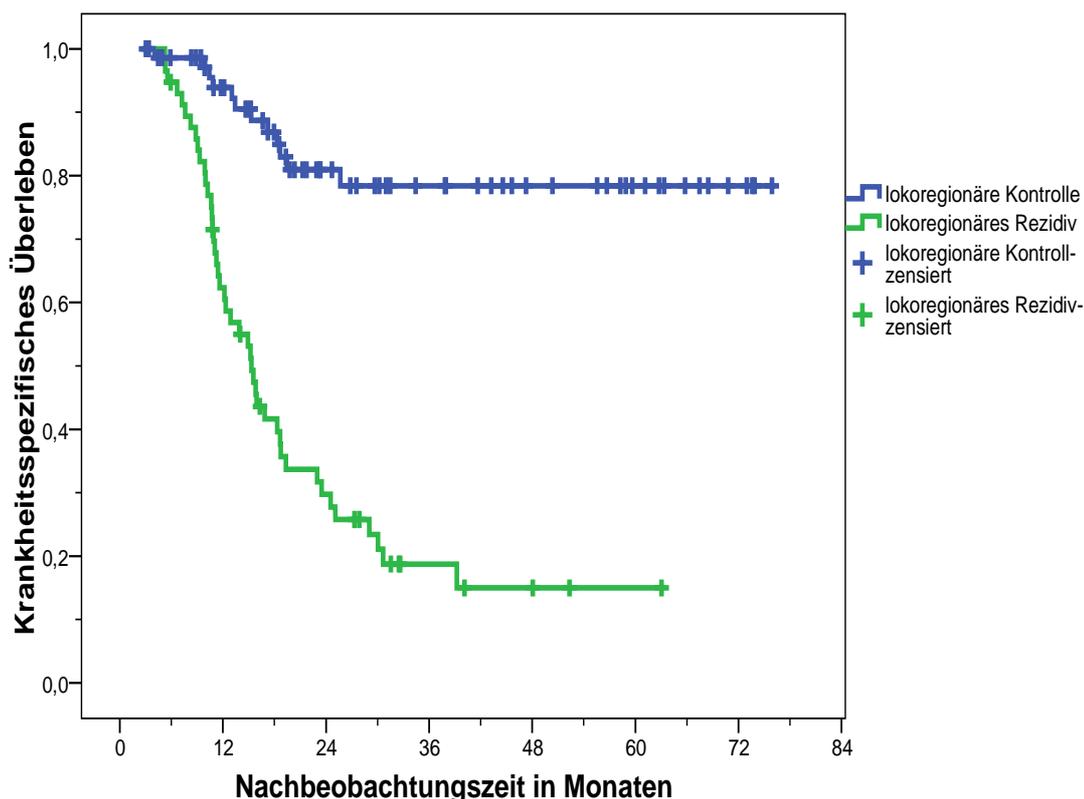


Abb. 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des lokoregionären Rezidivs auf das krankheitsspezifische Überleben (in Kontrolle: n=73, mit Rezidiv: n=57), $p < 0,001$

4.5.15 Metastasenfreiheit

Von den 97 Patienten, die bis zum Ende der Nachbeobachtung frei von einer Metastasierung blieben, verstarben 46 Patienten (47,4%). Im Gegensatz dazu verstarben in der Gruppe der 34 Patienten mit aufgetretener systemischer Metastasierung 29 Patienten (85,3%).

In der Vierfeldertafel ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,001$ (Chi-Quadrat = 14,754), siehe Tab 13.

Tab. 13: Vierfeldertafel zum Einfluss einer systemischen Metastasierung auf das Überleben

Status	lebend	verstorben	Summe
Metastasenfreiheit	51	46	97
Metastasierung	5	29	34
Summe	56	75	131

Auch die Analyse nach Kaplan-Meier ergab für Patienten mit einer Fernmetastasierung ein signifikant höheres Risiko zu versterben.

Nach 1, 2 und 5 Jahren betrug die Gesamtüberlebensrate für die 97 Patienten unter Ausbleiben einer Fernmetastasierung 77,8%, 62,2% und 47,3% gegenüber 61,8%, 18,4% und 4,9% für die 34 Patienten, bei denen Fernmetastasen aufgetreten waren. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 38 Monaten für Patienten unter

Metastasenfreiheit und 13,4 Monaten für Patienten mit Fernmetastasierung. Der Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ (Chi-Quadrat = 18,958 logrank) hoch signifikant, siehe Abb. 30.

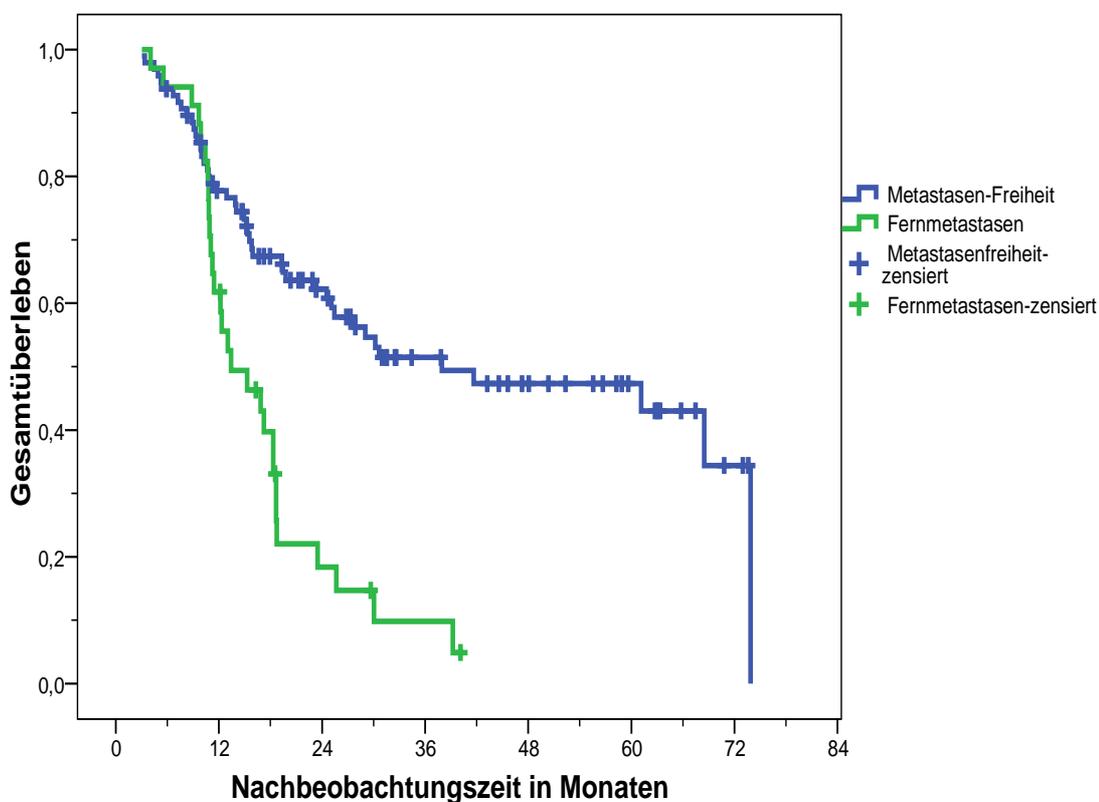


Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer systemischen Metastasierung auf das Gesamtüberleben (metastasenfrei: n=97, mit Metastasen: n=34), $p<0,001$

4.6 Gesamtübersicht univariate Analysen

Die folgende Tab. 14 gibt einen Überblick über die wichtigsten Analysen zu LRC, MFS und OS mit den jeweiligen Chi-Quadrat-Werten. Signifikante Ergebnisse sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Die rotgedruckten Ergebnisse blieben auch in der multivariaten Analyse signifikant (siehe 4.7 Ergebnisse der multivariaten Analysen).

Tab. 14: Übersicht der univariaten Analysen für die Endpunkte LRC, MFS und OS

Prognosefaktor	LRC, logrank			MFS, logrank			OS, logrank		
	Anzahl Patienten	Chi-Quadrat	p-Wert	Anzahl Patienten	Chi-Quadrat	p-Wert	Anzahl Patienten	Chi-Quadrat	p-Wert
Alter <60 vs. ≥60 Jahre							64 vs. 68	0,015	n.s.
ECOG 0-1 vs. 2-3							99 vs. 10	6,774	0,009
Hb ≤12 g/dl vs. >12 g/dl	20 vs. 101	0,030	n.s.				20 vs. 102	0,125	n.s.
Tumorlokalisation Larynx/CUP vs. andere	13 vs. 118	2,068	n.s.	13 vs. 118	0,888	n.s.	13 vs. 119	2,936	n.s.
T-Stadium cT1-3 vs. cT4	65 vs. 65	10,513	0,001	65 vs. 65	2,300	n.s.	66 vs. 65	2,810	n.s.
N-Stadium cN0 vs. cN1-3	22 vs. 109	1,485	n.s.	22 vs. 109	2,200	n.s.	23 vs. 109	0,008	n.s.
UICC-Stadium St. I-III vs. St. IV	22 vs. 109	3,976	0,046	22 vs. 109	4,500	0,034	23 vs. 109	0,578	n.s.
Grading G1-2/Gx vs. G3-4	78 vs. 53	1,071	n.s.	78 vs. 53	0,031	n.s.	78 vs. 54	0,055	n.s.
MMCC 1-4 vs. 5-8 1-6 vs. 7-8	26 vs. 68	4,410	0,036	55 vs. 39	8,470	0,004	26 vs. 68	7,567	0,006
Gesamtdosis <69 Gy vs. >69 Gy	10 vs. 121	1,092	n.s.				10 vs. 122	0,583	n.s.
Strahlenpause ja vs. nein	15 vs. 116	2,314	n.s.				15 vs. 117	0,097	n.s.
Chemotherapie ja vs. nein	107 vs. 24	2,627	n.s.	107 vs. 24	0,011	n.s.	107 vs. 25	5,177	0,023
Remissionsstatus CR vs. PR/SD/PD	88 vs. 43	137,9	<0,001				88 vs. 44	75,362	<0,001
Lokoregionäre Kontrolle LRC vs. LR							74 vs. 57	24,964	<0,001
Metastatenfreiheit MFS vs. Metastasen							97 vs. 34	18,958	<0,001

Die Analyse des ECOG auf das DSS erscheint nicht in der Tabelle. Das Ergebnis dieser Analyse war mit einem $p = 0,414$, Chi-Quadrat = 0,667, logrank nicht signifikant. Des Weiteren wurde die lokoregionäre Kontrolle auf das DSS analysiert. Hierbei ergab sich mit einem $p = < 0,001$, Chi-Quadrat = 43,478 ein hoch signifikantes Ergebnis.

4.7 Ergebnisse der multivariaten Analysen

4.7.1 Multivariate Analysen der LRC

Für den Endpunkt LRC hatten sich in den univariaten Analysen drei Faktoren als signifikant erwiesen: Das T-Stadium cT1-3 vs. cT4, das UICC-Stadium I-III vs. IV und der MMCC 1-4 vs. 5-8.

Das T-Stadium und der MMCC waren die stärkeren Parameter und wurden zunächst zusammen multivariat analysiert.

In die Analyse gingen 92 Patienten ein, von denen im Verlauf 43 ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten. Die Auswertung ergab für das T-Stadium ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,019 (Relatives Risiko (RR): 2,18, 95% Konfidenzintervall (KI): 1,14 – 4,17). Für Patienten mit einem cT4-Stadium ergibt sich daraus im Vergleich zu Patienten mit einem Stadium cT1-3 ein 2,2-fach höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden.

Der MMCC verlor in der multivariaten Analyse seine Signifikanz bezogen auf den Endpunkt LRC (RR: 1,64, 95% KI: 0,74 – 3,65, $p = 0,226$).

In der Analyse des UICC-Stadiums zusammen mit dem T-Stadium erwies sich wieder das T-Stadium als signifikanter Faktor mit einem p-Wert von 0,017 (RR: 2,12, 95% KI: 1,14 – 3,92). Das UICC-Stadium dagegen war nicht mehr signifikant (RR: 1,44, 95% KI: 0,55 – 3,75). Eingeschlossen wurden 129 Patienten, von denen im Verlauf 57 ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten.

Die Multivarianzanalyse der drei Faktoren untereinander ergab wieder ein signifikantes Ergebnis für das T-Stadium mit einem p-Wert von 0,040 (RR: 2,05, 95% KI: 1,03 – 4,04), welches sich dadurch als stärkster und unabhängiger Parameter für die lokoregionäre Kontrolle in unserem Kollektiv darstellte.

4.7.2 Multivariate Analysen des MFS

Für den Endpunkt MFS hatten sich in der univariaten Analyse sowohl für das UICC-Stadium I-III vs. IV als auch für den MMCC 1-6 vs. 7-8 signifikante Ergebnisse ergeben.

Die multivariate Analyse ergab nun für beide Parameter folgende Ergebnisse:

In die Analyse gingen 93 Patienten ein, von denen 26 nach Therapie eine Metastasierung entwickelten. Der MMCC erwies sich weiterhin als signifikanter Faktor mit einem p-Wert von 0,010 (RR: 2,91, 95% KI: 1,29 – 6,54). Im Vergleich zu Patienten mit einem MMCC von 1-6 haben Patienten mit einem MMCC von 7-8 ein 2,9-fach höheres Risiko Fernmetastasen zu entwickeln.

Das UICC-Stadium dagegen verlor in der multivariaten Analyse seine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,220 (RR: 3,52, 95% KI: 0,47 – 26,32). Damit ist der MMCC ein unabhängiger prognostischer Faktor für das MFS.

4.7.3 Multivariate Analysen des OS

Die multivariaten Analysen für den Endpunkt OS wurden für die einzelnen Parameter zunächst paarweise durchgeführt. In der univariaten Analyse waren die drei Variablen ECOG 0-1 vs. 2-3, MMCC 1-4 vs. 5-8 und die Gabe einer simultanen Chemotherapie signifikant im Hinblick auf den Endpunkt OS.

Zunächst wurden der ECOG und der MMCC mittels der Cox-Regression analysiert, da diese beiden Variablen die stärksten Parameter in der univariaten Analyse waren.

Insgesamt gingen 83 Patienten in die Bewertung ein, für die beide Parameter vorlagen. 42 dieser Patienten waren im Verlauf verstorben.

Für den ECOG ergab sich ein Relatives Risiko (RR) von 4,17, 95% KI: 1,73 – 10; der p-Wert war mit 0,001 signifikant. Das heißt, Patienten mit einem ECOG von 2-3 haben ein 4,2-fach höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG von 0-1.

Die Analyse für den MMCC ergab ein RR von 2,79, 95% KI: 1,23 – 6,33; der p-Wert war mit 0,014 ebenfalls signifikant. Damit haben Patienten mit einem MMCC von 5-8 ein 2,8-fach höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten mit einem MMCC-Wert von 1-4.

Aus dieser Multivarianzanalyse lässt sich schließen, dass die beiden Parameter unabhängig voneinander sind und ihre Signifikanz auch in der multivariaten Analyse behaupten konnten. Der Allgemeinzustand zeigte sich als der etwas stärkere Faktor.

Die multivariate Analyse der Variablen ECOG und Verabreichung einer Chemotherapie schloss 109 Patienten ein, 59 davon verstarben. Es zeigte sich, dass die beiden Parameter voneinander abhängig sind: Eine simultane Chemotherapie konnte nur bei Patienten in relativ gutem AZ angewandt werden.

Der ECOG war mit einem RR von 2,36, 95% KI (0,97 – 5,78, $p = 0,059$) die relevantere Größe der beiden Faktoren.

Schließlich wurden noch der MMCC und die Applikation einer Chemotherapie multivariat getestet. 94 Patienten gingen in die Analyse ein, von denen 49 im Verlauf verstarben. Die Applikation einer Chemotherapie war mit einem RR von 1,68, 95% KI (0,81 – 3,50), $p = 0,164$ kein relevanter Faktor mehr, der MMCC dagegen war mit einem RR von 2,75, 95% KI (1,23 – 6,21), $p = 0,014$ wieder signifikant und bestätigte sich auch hier als unabhängiger Faktor.

In die Multivarianzanalyse aller drei Parameter gingen 83 Patienten ein, von denen 42 verstarben. Der MMCC zeigte sich hier mit einem p-Wert von 0,013 (RR: 2,81, 95% KI: 1,24 – 6,36) als stärkster Prognosefaktor für das OS. Auch der ECOG erwies sich in diesem Vergleich weiterhin als signifikanter Faktor für das OS mit einem p-Wert von 0,016 (RR: 5,43, 95% KI: 1,37 – 21,55). Die Applikation einer Chemotherapie dagegen zeigte sich als abhängiger Faktor (RR: 1,40, 95% KI: 0,36 – 5,46, $p = 0,630$).

Zuletzt erfolgte die multivariate Analyse von Remissionsstatus nach Therapie, lokoregionärer Kontrolle und Metastatenfreiheit auf den Endpunkt OS. Alle drei Faktoren hatten sich in den univariaten Analysen als hoch signifikant erwiesen.

In der multivariaten Analyse galt es nun herauszufinden, welcher Faktor der wichtigste ist.

Zunächst wurden der Remissionsstatus und die Metastasenfreiheit mittels der Cox-Regression analysiert. Insgesamt gingen 131 Patienten in die Analyse ein. Für den Remissionsstatus ergab sich ein RR von 8,4, 95% KI: 4,95 – 14,49; der p-Wert war mit $< 0,001$ hoch signifikant. Das heißt Patienten mit einer CR haben ein 8,4-fach geringeres Risiko zu versterben im Vergleich zu den anderen Remissionsstadien.

Die Analyse für das MFS ergab ein RR von 3,17, 95% KI: 1,92 – 5,24; der p-Wert war mit $< 0,001$ hoch signifikant. Das heißt Patienten mit aufgetretenen Fernmetastasen hatten ein 3,2-fach höheres Risiko zu versterben als ohne Metastasierung.

Beide Parameter zeigten sich unabhängig voneinander. Der Remissionsstatus zeigte sich als stärkerer Faktor.

Die multivariate Analyse der Variablen MFS und LRC schloss 131 Patienten ein. Beide Parameter konnten unabhängig voneinander ihre Signifikanz behaupten. Die Analyse für das MFS ergab ein RR von 2,12, 95% KI: 1,29 – 3,5, p-Wert = 0,003, die Analyse für die LRC ein RR von 2,67, 95% KI: 1,62 – 4,41, p-Wert = $< 0,001$ und waren damit hoch signifikant.

Die LRC erwies sich damit als der etwas stärkere Faktor im direkten Vergleich.

Schließlich wurden noch die LRC und der Remissionsstatus multivariat getestet. Die LRC verlor hierbei ihre Signifikanz (RR 1,31, 95% KI: 0,7 – 2,46, p-Wert = 0,405) und zeigte sich damit als ein vom Remissionsstatus abhängiger Faktor. Ohne eine komplette Remission gibt es keine lokoregionäre Kontrolle. Der Remissionsstatus war mit einem RR von 6,49, 95% KI: 3,39 – 12,5, p-Wert = $< 0,001$ weiter hoch signifikant.

In der Multivarianzanalyse aller drei Parameter zeigten sich der Remissionsstatus und die Metastasenfreiheit als hoch signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben: MFS (RR 3,26, 95% KI: 1,92 – 5,52; p-Wert = $< 0,001$), Remissionsstatus (RR 9,09, 95% KI: 4,59 – 17,86; p-Wert = $< 0,001$). Die LRC dagegen zeigte sich wieder als abhängiger Faktor (RR 0,9, 95% KI: 0,46 – 1,73; p-Wert = 0,747).

5 Diskussion

5.1 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an diesem nicht-selektierten Patientenkollektiv zu untersuchen, ob die Analyse dieser Daten zu vergleichbaren Therapieergebnissen wie publizierte Studien führt.

Tabelle 15 zeigt im Überblick die Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden. Bei Betrachtung und dem Vergleich der Ergebnisse muss man bedenken, dass in unserem Kollektiv fast 20% der Patienten keine simultane Chemotherapie erhalten konnten, aber trotzdem immer in die Analysen mit einbezogen wurden.

Dinges et al. [15] erzielten im Vergleich zu unseren Daten bessere Ergebnisse für das OS als auch für das DSS. Allerdings befanden sich unter den 74 Patienten 10 Patienten mit Nasopharynxkarzinomen, die als prognostisch günstiger einzustufen sind.

Auch Brizel et al. [7] publizierten bessere Zahlen für die LRC und das OS. Betrachtet man deren Kollektiv, so fällt jedoch auf, dass 52% der im kombinierten Therapiearm eingeschlossenen Patienten als operabel eingestuft wurden. Außerdem waren bei 30% der Patienten keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar. In unserem Kollektiv lag dieser Anteil bei nur 17%.

Die 2-Jahres-Daten für die LRC und das OS bei Dobrowsky et al. [16] wiederum lassen sich sehr gut mit unseren Zahlen vergleichen.

Jeremic et al. [25] bestrahlten ihr Kollektiv hyperfraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 77 Gy und verabreichten in der Vergleichsgruppe zusätzlich täglich niedrig dosiert Cisplatin. Damit erzielten sie eine Gesamtüberlebensrate von 68% nach 2 Jahren und eine LRC von 50% nach 5 Jahren im Vergleich zu 43% in unserem Kollektiv. Jedoch wurden Patienten mit einem geringeren Risikoprofil behandelt. So hatten 26 der 55 Patienten (47%) ein niedriges Tumorstadium T1/T2 im Vergleich zu 14% in unserem Kollektiv.

Staar et al. [41] bestrahlten alle Patienten nach concomitant boost-Schema und verabreichten den Patienten im Studienarm simultan zwei Zyklen 5-FU und Carboplatin. Die Ergebnisse der kombinierten Radiochemotherapie dieser Studie sind denen unseres Kollektivs mit einer LRC von 51% und einem OS von 48% nach 2 Jahren sogar leicht unterlegen.

Beckmann et al. [5] behandelten ihre Patienten mit dem gleichen concomitant boost-Schema und applizierten simultan wöchentlich Cisplatin. Damit erzielten sie etwas günstigere Überlebensraten, allerdings in einem sehr kleinen Kollektiv von nur 37 Patienten. Von diesen hatten mehr als die Hälfte Oropharynxkarzinome, die laut Literatur besser auf eine Chemotherapie ansprechen als Hypopharynxkarzinome [39, 41].

Budach et al. [8] bestrahlten in ihrer Studie das Patientenkollektiv ebenfalls mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie und verabreichten einem Teil der Patienten simultan die Chemotherapeutika 5-FU und Mitomycin C an den gleichen Tagen und in gleicher Dosierung wie auch in unserem Kollektiv. Sie erzielten damit 2-

Jahres-Gesamtüberlebensraten von 54%, die LRC lag nach 2 Jahren bei 57,7% und das MFS bei 64,9%.

Tab. 15: Ergebnisse ausgewählter Studienprotokolle im Vergleich zu eigenen Daten

Studie (Autor, Jahr)	Anzahl Pat.	Strahlentherapie GD/ED (Gy)/ Gesamtbehandlungszeit (Wochen)	Chemo-therapeutika	2-Jahres-LRC (%)	2-Jahres-OS (%)
Alternative Fraktionierung ohne Chemotherapie					
- Fu, 2000 [19]	268	72 / 1,8,1,8+1,5 / 6		54,5	50,9
Radiochemotherapie mit konventioneller Fraktionierung					
- Calais, 1999 [11]	106	70 / 2 / 7	3x5-FU/ Carboplatin	66 (3 J.)	51 (3 J.)
- Olmi, 2003 [31]	64	66-70 / 2 / 6,5-7	5-FU/ Carboplatin	k.A.	51
- Denis, 2004 [14]	109	70 / 2 / 7	3x5-FU +Carboplatin	47,6 (5J.)	22,4 (5 J.)
- Rastogi, 2005 [35]	69	70 / 2 / 7	5-FU/Mito C	62,3 (3J.)	89,8 (3 J.)
Hyperfraktioniert/hyperfraktioniert-akzeleriert mit Chemotherapie					
- Dinges, 1997 [15]	74	72/2,1,4+1,4/6	5-FU/Mito C	72 (4 J.)	k.A.
- Brizel, 1998 [7]	56	70 / 1,25+1,25 /	2x5-FU/ Cisplatin	70 (3 J.)	55 (3 J.)
- Dobrowsky, 1998 [16]	61	55,3/2,5,1,65+1,65/2,5	Mito C	56	51
- Jeremic, 2000 [25]	55	77 / 1,1+1,1 / 7	Cisplatin (low dose)	50 (5 J.)	68
- Staar, 2001 [41]	113	69,6/1,8,1,8+1,5/5,5	2x5-FU/ Carboplatin	51	48
- Beckmann, 2004 [5]	37	69,6/1,8,1,8+1,5/5,5	Cisplatin	58	67
- Ang, 2005 [4]	76	72/1,8,1,8+ 1,5/6	2xCisplatin	65,3	71,6
- Budach, 2005 [8]	151	70,6/2,1,4+1,4/6	5-FU/Mito C	57,7	54
Eigene Daten MRI	132	69,6 / 2,1,8+1,5 / 5,5	5-FU/Mito C	53,5	51

Im Vergleich dazu lebten in unserem nicht selektierten Kollektiv mit dem gleichen Therapieansatz nach 2 Jahren noch 51% der Patienten, die LRC betrug 53,5% und das MFS 70,5%.

Ang et al. [4] erzielten in ihrer Studie sehr ermutigende Ergebnisse, die den unseren überlegen erscheinen. Sie verabreichten simultan zur concomitant boost-Therapie zweimalig Cisplatin und erreichten damit eine LRC-Rate von 65,3% und ein OS von 71,6%. Allerdings wiesen alle Patienten ihres Kollektivs initial einen guten Allgemeinzustand auf im Vergleich zu 9% in reduziertem AZ in unserem Kollektiv, und der Anteil an Hypopharynxkarzinomen lag 11% niedriger als bei den eigenen Patienten, was die Unterschiede im Überleben erklären könnte.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse für dieses nicht-selektierte Behandlungskollektiv im Vergleich zu den publizierten Studienergebnissen zur hyperfraktioniert-akzelerierten Radiochemotherapie als gleichwertig anzusehen.

5.2 Bewertung der prognostischen Faktoren

Bislang existieren wenige Studien, die sich mit der Evaluation von Prognosefaktoren für Kopf-Hals-Tumor Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien beschäftigt haben. Jedoch ist es gerade für diese Patienten von besonderer Bedeutung individuelle Therapiepläne zu entwerfen, um die ohnehin schlechte Prognose dieser Patienten zu verbessern.

Die meisten Studien beschränken sich auf die Untersuchung einzelner Parameter.

PATIENTENABHÄNGIGE EINFLUSSGRÖßEN

Das Patientenalter spielte in unserem Kollektiv für das Gesamtüberleben und somit für die Prognose eines Patienten keine signifikante Rolle. Jüngere Patienten (< 60 Jahre) verstarben nicht seltener an ihrem Tumorleiden als ältere Patienten.

Trotz der kleinen Gruppengröße von Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand konnte für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit gutem versus reduziertem AZ nachgewiesen werden. Ein reduzierter AZ als Ausgangszustand korrelierte mit einem signifikant geringerem Überleben. In den multivariaten Analysen behauptete sich dann der ECOG als starker signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben eines Patienten. Damit ist der Allgemeinzustand, mit dem ein Patient in die Therapie hineingeht, von großer Bedeutung im Hinblick auf sein weiteres Überleben, siehe auch Rades et al. [34].

Für den prätherapeutisch erhobenen Hämoglobinwert ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Nachteil für Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert. Zwar zeigte sich ein tendenziell besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit einem Hb > 12 g/dl im Gegensatz zu den anämischen Patienten (50,2% versus 44% nach 2 Jahren), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,723$). Dies könnte an der ungleichen Gruppenstärke gelegen haben, da die anämischen Patienten mit einer Anzahl von 20 doch ein sehr kleines Vergleichskollektiv darstellten.

In anderen Studien war ein prätherapeutisch niedriger Hb-Wert häufig mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Overgaard et al. [32] beschrieben als eine der ersten Gruppen den negativen Einfluss einer Anämie auf das Überleben von Kopf-Hals-Tumor Patienten, die mit einer Radiotherapie behandelt wurden

Semrau et al. [39] führten in ihrer Studie eine Subgruppenanalyse durch, um den Einfluss des prätherapeutischen Hämoglobinwertes auf das Überleben unter lokoregionärer Kontrolle zu testen. Sie fanden heraus, dass bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen Hämoglobinausgangswerte von $< 12,7$ mg/dl im Vergleich zu Werten bis $13,8$ mg/dl mit einem geringerem rezidivfreien Überleben korrelierten. Ein prätherapeutischer Wert von $> 13,8$ mg/dl verbesserte die Prognose eines Patienten allerdings nicht weiter. Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten zeigten eine verminderte Wirkung der Radiochemotherapie. Die Zugabe von Chemotherapeutika zur Strahlentherapie verbesserte die 5-Jahresüberlebensrate unter lokoregionärer Kontrolle bei Patienten mit einem Hb $\geq 13,5$ mg/dl von 12% auf 30%. Als zugrunde liegender Mechanismus wird in der Literatur diskutiert, dass niedrige Hb-Werte mit einer geringen Oxygenierung eines Tumors korrelieren, was wiederum zu einer geringeren Strahlensensibilität führt [1, 38, 39].

Denis et al. [14] konnten nachweisen, dass anämische Patienten mit einem Hb-Wert $< 12,5$ mg/dl signifikant ungünstigere Ergebnisse für die Endpunkte OS, das DFS und die LRC zeigten. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 2 Jahren zu versterben, lag für Patienten mit einem Hb-Wert $< 12,5$ mg/dl bei 92%.

Dies führte in der Vergangenheit zu der Hypothese, dass ein prätherapeutisches Anheben des Hämoglobinlevels, z.B. durch die Gabe von Erythropoetin, die Prognose anämischer Patienten verbessern würde. Henke et al. [21] jedoch fanden in ihrer Studie überraschend ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben nach Gabe von EPO im Vergleich zu einem Placebo. Machtay et al. [27] testeten ebenfalls den Effekt einer Erythropoetin-Gabe, die Ergebnisse waren jedoch ebenso enttäuschend und es war kein positiver Effekt auf die lokoregionäre Kontrolle oder das Überleben nachweisbar.

Auch auf molekularer Ebene wurde geforscht: Eine Studie von Silva et al. [40] beschäftigte sich mit dem Einfluss einer Expression des hypoxia-inducible factor-1 α , welcher unter hypoxischen Bedingungen stabil bleibt und dadurch einen potenten Transkriptionsfaktor hervorbringt, der zelluläre Prozesse wie z.B. die Angiogenese im Tumor reguliert. Die Expression des Faktors zeigte sich in den Analysen als signifikanter ungünstiger Prognosefaktor für die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben, zudem fand sich eine Korrelation zwischen einem niedrigen Hb-Wert und einer starken Expression des Faktors im Tumor.

TUMORABHÄNGIGE EINFLUSSGRÖßEN

In unserem Kollektiv zeigten Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen die ungünstigsten Ergebnisse bezüglich der LRC und des OS nach 2 Jahren.

Fernmetastasen traten dagegen am häufigsten bei Hypopharynxkarzinomen auf.

Die kleine Gruppe der Larynxkarzinome/CUP zeigte für alle drei Endpunkte die besten Ergebnisse nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit. Aber die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied für den Vergleich der Gruppen, am ehesten aufgrund kleiner Fallzahlen in den Subgruppen.

Die Entität der Hypopharynxkarzinome zeigte sich in unseren Untersuchungen nicht als ein signifikanter Faktor für eine schlechtere Prognose, wie sie sich in anderen Studien darstellte. Denn sowohl Budach et al. [8], als auch Staar/Semrau et al. [41, 39] konnten keine signifikante Verbesserung der LRC für Patienten mit Hypopharynxkarzinom

durch die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie erreichen. In der Gruppe der Patienten mit Oropharynxkarzinom zeigte sich eine 20%ige Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens unter lokoregionärer Kontrolle für Patienten, die simultan eine Chemotherapie erhalten hatten, im Vergleich zum Nichterhalt ($p=0,009$). Für Hypopharynxkarzinome war der Unterschied nicht signifikant [41]. Auch der Einfluss eines prätherapeutisch niedrigen Hb-Levels war von der Tumorlokalisation abhängig. Die 5-Jahres-LRC war bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen und einem Hb von $\geq 13,5$ g/dl im Vergleich zu Patienten mit einem Wert $< 13,5$ g/dl signifikant besser ($p=0,003$). Patienten mit Hypopharynxkarzinomen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der LRC [39].

Das T-Stadium erwies sich im untersuchten Kollektiv als signifikanter Parameter für die lokoregionäre Kontrolle eines Tumors. Eine lokal fortgeschrittene Tumorausdehnung (cT4) ging mit einer vergleichsweise geringeren Tumorkontrolle und damit einem häufigeren Auftreten von lokoregionären Rezidiven einher als ein Stadium cT1-3. Für die Endpunkte MFS und OS ergab sich lediglich ein Trend.

Das T-Stadium behauptete sich auch in der multivariaten Analyse als stärkster prognostischer Faktor für den Endpunkt LRC.

Der Lymphknotenstatus eines Patienten war in den Untersuchungen dieser Arbeit für die Endpunkte OS, LRC und MFS kein signifikanter Parameter. Allerdings wurde aufgrund der ungleichen Verteilung mit 17% N0-, 8% N1-, 71% N2- und 4% N3-Status lediglich der Vergleich zwischen N0 und N+ durchgeführt, die kleinen Gruppengrößen von N1 und N3 ließen keine weiteren Analysen sinnvoll erscheinen. Schon bei dieser groben Unterteilung ergab sich ein Trend zu einer höheren Metastasierungsrate bei Vorliegen von N+. Bei Dingel et al. [15] zeigte sich der Lymphknotenstatus in der multivariaten Analyse als unabhängiger signifikanter Faktor für die lokoregionäre Kontrolle ($p=0,04$) und ebenso für das DSS. Der Lymphknotenstatus war auch bei Budach et al. [8] ein unabhängiger Prognosefaktor für das OS, die LRC, sowie das MFS.

Das UICC-Stadium, als Zusammenführung des T- und N-Stadiums, zeigte sich in der univariaten Analyse für die Endpunkte LRC und MFS in unserem Kollektiv als signifikanter Faktor. Patienten mit einem niedrigen UICC-Stadium hatten eine signifikant bessere LRC und es trat bei ihnen signifikant seltener eine Fernmetastasierung auf. Denis et al. [14] führten eine Phase III-Studie durch, in die 226 Patienten mit Oropharynxkarzinomen im UICC-Stadium III bzw. IV eingeschlossen wurden. Ein UICC-Stadium IV zeigte sich in der multivariaten Analyse als ein unabhängiger signifikanter Faktor für ein kürzeres Überleben und eine geringere lokoregionäre Kontrollrate.

Die Differenzierung eines Tumors stellte sich in den Analysen dieser Arbeit als nicht signifikanter Parameter für die Prognose eines Patienten dar. Da jedoch der Differenzierungsgrad eines Tumors auf dem Boden einer Biopsie bestimmt wird und damit häufig nicht repräsentativ für den ganzen Tumor ist, vor allem bei großer Tumormasse, muss dieser Faktor sowieso eher kritisch betrachtet werden [37]. Bei Budach et al. [8] war das Grading ein signifikanter Parameter für das OS.

Der prätherapeutisch sonographisch erhobene MMCC hatte sich bereits in einem kleineren Kollektiv als Prognosefaktor von großer Bedeutung erwiesen. Patienten mit einem hohen MMCC-Wert von 7-8 zeigten signifikant kürzere mediane

Gesamtüberlebenszeiten im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Werten von 1-6 (2-Jahresüberlebensraten: 12% versus 54%) [37].

In den univariaten Analysen unseres Kollektivs zeigte der MMCC für alle drei Endpunkte OS, LRC und MFS signifikante Ergebnisse. Niedrigere MMCC-Werte korrelierten univariat mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben, einer selteneren Rezidivneigung des Primärtumors und einem selteneren Auftreten von Fernmetastasen im Vergleich zu hohen MMCC-Werten.

Wie die getrennten Analysen für die Subgruppen mit MMCC 1-4, 5-6 und 7-8 zeigen, scheint es sich um einen kontinuierlichen Parameter zu handeln. Für die weiteren Vergleiche mit anderen Prognosefaktoren wurde das Kollektiv zur Maximierung der Aussagekraft in zwei Subgruppen geteilt.

In der multivariaten Analyse behauptete sich der MMCC als starker unabhängiger Faktor für die Endpunkte OS und MFS und war damit in unserer Analyse der stärkste prognostische Parameter. Ein hoher Wert lässt somit Rückschlüsse auf ein aggressives Tumorgeschehen mit einem ungünstigen Erkrankungsverlauf zu.

THERAPIEABHÄNGIGE EINFLUSSGRÖßEN

Der prognostische Einfluss einer verringerten Gesamtdosis, d.h. einer Dosis < 69 Gy war für die untersuchten Endpunkte LRC und OS nicht signifikant. Jedoch gingen in die Analyse nur 10 Patienten mit niedrigerer Gesamtdosis als 69 Gy ein, von denen 7 dennoch immerhin > 66 Gy erhielten und nur 3 Patienten zwischen 55 und 64 Gy. Somit ist dieses Patientenkollektiv nicht geeignet, die prognostische Bedeutung einer deutlich verringerten Gesamtdosis aufzuklären.

Ähnlich verhält es sich mit den Strahlentherapie-Pausen, von denen lediglich 11% der Patienten betroffen waren. Entgegen der Erwartung war in Bezug auf die LRC eher ein Trend zu einer besseren lokoregionären Kontrolle zu erkennen für Patienten mit Pause. Hier könnte man hypothetisieren, ob ursächlich eine erhöhte individuelle Strahlenempfindlichkeit des Tumors und Normalgewebes zur besseren LRC und zum schwereren Verlauf einer Mukositis und damit zum Bedarf an Pausen führte.

Der Nichterhalt einer Chemotherapie jedoch erwies sich in der univariaten Analyse als eine signifikante Einflussgröße für das Gesamtüberleben eines Patienten. Patienten ohne den Erhalt einer simultanen Chemotherapie verstarben signifikant früher (median 15,5 Monate) im Vergleich zu Patienten, die Chemotherapeutika erhalten hatten (median 27,5 Monate, $p=0,02$). In der multivariaten Analyse jedoch zeigte sich der Erhalt einer Chemotherapie als abhängiger Faktor vom Allgemeinzustand eines Patienten. Ein reduzierter AZ nämlich gilt als eines der Ausschlusskriterien für die simultane Gabe einer Chemotherapie. Das heißt, dass die 24 Patienten in unserem Kollektiv, die für eine Chemotherapie nicht in Frage kamen, bereits zu Beginn der Therapie eine prognostisch ungünstigere Gruppe darstellten. Der Trend zu einer verbesserten LRC und der fehlende Einfluss auf das MFS bei Gabe von Chemotherapie in unserem Kollektiv können als Hinweis gesehen werden, dass die Chemotherapie wohl die lokale Strahlenwirkung zu unterstützen vermag, alleine aber eine Metastasierung nicht verhindern kann.

Rades et al. [34] evaluierten bei 345 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren elf potentielle Prognosefaktoren sowohl univariat als auch multivariat.

Eine verbesserte LRC war assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht, einem niedrigerem T- und N-Status, niedrigerem UICC-Stadium und prätherapeutischen Hb-Werten ≥ 12 g/dl. Der ECOG war mit $p=0,05$ grenzwertig signifikant. In der Multivarianzanalyse blieben dann der T-Status ($p < 0,001$) und der prätherapeutische Hb-Wert ($p=0,004$) signifikant. Der N-Status war mit $p=0,05$ grenzwertig. In unserer Auswertung war univariat ein T-Stadium < 4 , ein UICC-Stadium $< IV$, sowie ein MMCC-Wert < 5 mit einer verbesserten LRC assoziiert. In der Multivarianzanalyse war das T-Stadium dann ebenso der stärkste Faktor.

Das MFS war in der univariaten Analyse von Rades et al. [34] mit einem guten AZ, einem niedrigen N-Status und einem UICC-Stadium III assoziiert. In der Multivarianzanalyse blieben der ECOG ($p < 0,001$) und der N-Status ($p < 0,001$) signifikant für das MFS. Unsere Analysen zeigten in der univariaten Analyse für ein UICC-Stadium $< IV$, sowie einen MMCC-Score < 7 signifikante Ergebnisse. Multivariat behauptete sich nur der MMCC-Wert.

Ein verbessertes OS war in der univariaten Analyse von Rades et al. [34] mit dem weiblichen Geschlecht, einem guten AZ, einem niedrigen T- und N-Status, UICC-Stadium III und prätherapeutischen Hb-Werten von ≥ 12 g/dl assoziiert. In der Multivarianzanalyse behaupteten das Geschlecht ($p=0,005$), der ECOG ($p < 0,001$), das T-Stadium ($p=0,002$) und das N-Stadium ($p < 0,001$) ihre Signifikanz. Unsere Analysen waren univariat für die Parameter ECOG < 2 , MMCC < 5 und den Erhalt einer simultanen Chemotherapie signifikant. Der ECOG und der MMCC blieben multivariat signifikant.

Sowohl in unserem Kollektiv als auch bei Rades et al. [34] zeigte sich das T-Stadium als starker Faktor für die lokoregionäre Kontrolle. Der ECOG war in beiden Analysen für das Gesamtüberleben relevant. Damit bestätigt sich die Bedeutung dieser Faktoren. Entscheidend für das weitere Überleben erwies sich in unserem Kollektiv vor allem der initiale Remissionsstatus. Patienten, die eine komplette Remission erreichten, hatten ein 8,4-fach geringeres Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten mit schlechteren Remissionsstadien. Auch das Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung führte zu einem deutlich früheren Todeszeitpunkt.

Die Multivarianzanalyse dieser drei sehr bedeutenden Parameter zeigte, dass vor allem der Remissionsstatus und die Freiheit von Fernmetastasen hoch signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben eines Patienten sind. Die lokoregionäre Kontrolle war in den multivariaten Analysen ein vom Remissionsstatus abhängiger Faktor, das heißt eine komplette Remission ist Voraussetzung für die lokoregionäre Tumorkontrolle und damit für das Ausbleiben eines Rezidivs. Damit bleibt das oberste Ziel jeder therapeutischen Maßnahme das Erreichen einer kompletten Remission im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphabflusswege. Zudem gilt es, neue Ansätze zu entwickeln, wie das Auftreten einer Fernmetastasierung wirksamer verhindert werden kann, als durch die bisherige Form der simultanen Chemotherapie.

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse unseres Kollektivs sind vergleichbar mit denen ähnlicher Protokolle. Die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen sind jedoch nach wie vor nicht zufriedenstellend.

Aus Kenntnis der Daten dieser Arbeit lassen sich einige Schlussfolgerungen für die zukünftige Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ziehen, welche nachfolgend diskutiert werden.

Das Alter scheint keinen großen Einfluss auf spätere Therapieergebnisse zu haben. Dies ist insofern erfreulich, da sich hieraus auch für ältere Patienten keine therapeutischen Einschränkungen ergeben. Jedoch ist der Allgemeinzustand mit dem ein Patient in die Therapie hineingeht schon relevant und es zeigte sich auch, dass eine simultane Chemotherapie nur bei Patienten in relativ gutem AZ angewandt werden konnte.

Der prätherapeutische Hb-Wert sollte, wie unsere Untersuchungen zeigen, als Prognosefaktor nicht überbewertet werden. Eine Anämie war in unseren Analysen nicht relevant, was jedoch evtl. auch an der zu kleinen Fallzahl anämischer Patienten gelegen haben könnte.

Hinsichtlich der Tumorlokalisierung scheinen sich noch keine allgemeingültigen Aussagen treffen zu lassen, da die Ergebnisse diesbezüglich noch zu uneinheitlich sind. So waren in diesem Kollektiv Larynxkarzinome als prognostisch günstigste Entität vertreten.

Dagegen zeigte sich das T-Stadium auch in unseren Analysen als hoch signifikant für die LRC und ist damit sicherlich als starker Prognosefaktor anzusehen. Ein Trend ergab sich auch für die Endpunkte MFS und OS. Das N-Stadium war mit einer zu kleinen Fallzahl für N0 besetzt, so dass es in diesen Analysen eher hinter den Erwartungen zurückblieb.

Zusammenfassend ist das TNM-Stadium jedoch sicherlich als wichtige Klassifizierung in Zusammenschau mit dem UICC-Stadium, welches in unserem Kollektiv relevant für die LRC und das MFS war, zu sehen. Eine genaue Zuordnung eines Tumors vor Therapie ist folglich enorm wichtig.

Dem Grading dagegen sollte keine allzu große Bedeutung beigemessen werden, da die Biopsien wohl häufig zu ungenau sind.

Ein Prognosefaktor, welcher im Rahmen dieser Arbeit nun erstmalig an einem größeren Kollektiv untersucht wurde, war das prätherapeutische Lymphknotenscreening mittels des MMCC-Scores. Dieser Score sollte nach den bedeutenden Ergebnissen in dieser Arbeit (signifikant für LRC, hoch signifikant für MFS und OS) zukünftig eine größere Rolle spielen, um das individuelle Risiko des einzelnen Patienten prätherapeutisch besser einordnen zu können und eine Aufteilung der Kopf-Hals-Tumor-Patienten in verschiedene Risikogruppen zu ermöglichen. Eine therapeutische Konsequenz könnte darin bestehen, Patienten mit einem hohen MMCC-Score aggressiveren Therapieregimen zuzuführen. Mit Blick auf die hohe Metastasierungsneigung dieser aggressiven Tumoren könnte auch eine Deeskalation der Strahlentherapie zugunsten einer intensivierten systemischen Therapie in Betracht kommen mit der Chance auf eine Reduktion strahlentherapeutischer Nebenwirkungen. Geringe Dosisabweichungen der Zieldosis von 69,6 Gy der zu applizierenden Strahlentherapie waren in unserem Kollektiv nicht mit schlechteren Therapieergebnissen assoziiert. Vorzeitige Therapieabbrüche sollten deshalb zukünftig nicht überbewertet werden. Das gleiche wurde auch für Therapiepausen zwischen 3 und 10 Tagen beobachtet. Für die LRC zeigte sich sogar eher ein gegenteiliger Trend zu Gunsten eines besseren OS und einer besseren LRC für Patienten mit Pausen.

Jedoch war die Gruppe mit 15 Patienten sehr klein, weshalb zunächst erneut in einem homogeneren Gruppenvergleich geschaut werden sollte, ob sich dieses Ergebnis so wiederholen lässt. Spekulativ könnte hier als Erklärung von einer höheren individuellen Empfindlichkeit des Normalgewebes und des Tumors beim Einzelnen ausgegangen werden.

Einer simultanen Chemotherapie sollten nach Möglichkeit alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zugeführt werden, sofern ihr AZ dies zulässt. Die 107 Patienten des untersuchten Kollektivs, welche eine Chemotherapie erhielten, profitierten davon im Hinblick auf ein signifikant längeres Gesamtüberleben und wiesen auch tendenziell längere rezidivfreie Zeiten auf. Die gewählte Chemotherapie scheint hingegen kaum einen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen zu haben. Auch in der randomisierten Studie von Budach et al. [8] differierten die 5-Jahresdaten zum metastasenfremigen Überleben für RT versus RCT lediglich um 3% (n.s.), ca. die Hälfte aller Patienten entwickelten Metastasen, unabhängig vom Erhalt der zusätzlichen Chemotherapie.

Sollte der prätherapeutische AZ die Applikation einer Chemotherapie verhindern, gibt es nun eine in der Literatur diskutierte, vielversprechende Option in der Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren - die Kombination von Strahlentherapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).

EGFR zeigt eine starke Expression in Kopf-Hals-Tumoren. Durch Bestrahlung wird die Expression von EGFR in den Tumorzellen sogar erhöht, eine Blockade dagegen führt zu erhöhter Strahlensensibilität. Cetuximab fördert somit die zytotoxischen Effekte der Strahlentherapie.

In einer Studie von Bonner et al. [6] konnte in einem Vergleich von zwei Therapiegruppen (alleinige Strahlentherapie versus Strahlentherapie plus Cetuximab) eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle und ein längeres Überleben im Kombinationsarm nachgewiesen werden. Nebenwirkungen traten laut dieser Veröffentlichung nicht signifikant häufiger auf, somit könnte die Gabe von Cetuximab anstelle einer Chemotherapie gegebenenfalls auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand in Frage kommen.

Wesentlich, das haben die Untersuchungen unseres Kollektivs erbracht, bleibt das Erreichen einer kompletten Remission, ohne die ein Langzeitüberleben und eine lokoregionäre Langzeitkontrolle bei nach wie vor unzureichenden salvage-Maßnahmen unmöglich ist.

Somit muss das Hauptziel einer jeden Therapie das Erreichen einer CR sein. Ebenso wichtig für das Langzeitüberleben ist es, das Auftreten von Fernmetastasen zu verhindern, eine hohe Anforderung an die Weiterentwicklung der systemischen Therapie.

Um die therapieassoziierten Nebenwirkungen, deren Untersuchung nicht Bestandteil dieser Arbeit ist, besser in den Griff zu bekommen, sind im letzten Jahrzehnt neue bildkontrollierte Verfahren in den Planungsprozess der Bestrahlung aufgenommen worden. Diese Verfahren sollen zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle durch Eskalation der applizierten Dosis auf die Tumormasse sowie zu einer Verbesserung des Nebenwirkungsprofils führen. Zu nennen ist hier die intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Diese erlaubt eine Verabreichung gestaffelter hoher Dosen auf das

Planungs- und Boostvolumen, bei der gleichzeitig das umliegende Normalgewebe, wie z.B. die Speicheldrüsen geschont werden können [30]. Die sonst quasi obligat auftretenden Nebenwirkungen wie die Xerostomie können dadurch reduziert werden. Eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten ist die Folge.

Üblicherweise erfolgt zu Beginn der Behandlung eine Bildgebung, auf deren Grundlage ein Therapieplan erstellt wird. Im Rahmen der intensitätsmodulierten Strahlentherapie kann eine Fraktion als inhomogene Einzeldosis, z.B. 1,8 – 2,0 Gy auf ein Zielvolumen mit größerem Sicherheitssaum und gleichzeitig 2,1 – 2,3 Gy auf ein darin enthaltenes Subvolumen (simultaneous integrated boost) verabreicht werden. Das Subvolumen ist z.B. das laut Bildgebung (CT, MRT oder FDG-PET) makroskopische Tumolvolumen oder ein hypoxisches Subvolumen (nach PET mit einem Hypoxie-gerichteten Tracer).

Innerhalb der Gesamtbehandlungszeit von 6 bis 7 Wochen kann es jedoch zu deutlichen Veränderungen der Anatomie kommen, z.B. durch Tumorregression, Gewichts- oder Ödemzu-/ abnahme im bestrahlten Bereich.

Die adaptive Strahlentherapie erlaubt die Anpassung und Umplanung der Bestrahlung. Der ursprüngliche Therapieplan kann dann dahingehend geändert werden, dass eine anatomisch korrekte Bestrahlung wieder gewährleistet ist und eine Überdosierung des umliegenden Gewebes verhindert werden kann [28, 44].

Noch ist allerdings unklar, wann und wie oft eine erneute Evaluation erforderlich ist und in welcher Kosten-Nutzen-Relation dieser zusätzliche Aufwand steht.

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren werden in Zukunft immer weiter auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten und dessen Tumorcharakteristika abgestimmt sein, sodass sich hoffentlich noch bessere Therapieergebnisse unter einem tolerablen Nebenwirkungsprofil erreichen lassen.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein Kollektiv von 132 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region untersucht, die im Zeitraum von Januar 2000 bis April 2006 mit einer primären Strahlentherapie nach dem concomitant boost-Protokoll im Klinikum rechts der Isar behandelt wurden.

85% der Patienten waren männlich, 15% weiblich mit einem medianen Alter von 60 Jahren. Bei 83% lag ein Stadium IV vor, Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren waren mit einem Anteil von zusammen 68% als stärkste Entitäten vertreten.

Bei 94 Patienten lag eine prätherapeutische zervikale Lymphknoten-Sonographie mit Erhebung des MMCC-Scores vor.

97% der Patienten erhielten Gesamtdosen zwischen 66 Gy und 72 Gy, 81% eine zusätzliche simultane Chemotherapie. Damit wurde bei zwei Drittel der Patienten eine komplette Remission und bei einem weiteren Viertel der Patienten eine partielle Remission erreicht.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 132 Patienten betrug bis zum Abschluss der Datenerhebung im April 2007 18,3 Monate, entsprechend 30,3 Monaten für die 56 noch lebenden Patienten.

Im Verlauf wurden 57 (43,5%) Lokoregionäre Rezidive, 34 (26%) Fernmetastasierungen und 13 (10%) Zweittumoren diagnostiziert, 76 (57,6%) der Patienten verstarben.

Entsprechend der aktuarischen Analysen nach Kaplan-Meier betrug 2 Jahre nach histologischer Diagnose-Sicherung die Lokoregionäre Kontrollrate 53,5%, die Metastasenfreiheit 70,5%, das krankheitsfreie Überleben 43,5%, das krankheitsspezifische Überleben 55,9%, die Zweittumorfreiheit 90,7% und das Gesamtüberleben 51%.

Damit waren die Ergebnisse für dieses nicht-selektierte Behandlungskollektiv den Studienergebnissen zur hyperfraktioniert-akzelerierten Radiochemotherapie ebenbürtig. Bestrahlungspausen zwischen 3 und 10 Tagen führten zu keiner signifikanten Verschlechterung der Lokoregionären Kontrollrate oder des Überlebens.

Von den untersuchten prognostischen Einflussgrößen waren für die Lokoregionäre Kontrolle in univariater Analyse das T-Stadium, UICC-Stadium und der MMCC von signifikanter Bedeutung und in der multivariaten Analyse ausschließlich das T-Stadium ein unabhängiger prognostischer Faktor.

Das metastasenfreie Überleben wurde laut univariater Analyse signifikant vom UICC-Stadium und MMCC-Score beeinflusst. In der multivariaten Analyse erwies sich der MMCC-Score als einziger unabhängiger Prognosefaktor.

Das Gesamtüberleben war laut univariater Analyse signifikant ungünstiger bei reduziertem Allgemeinzustand, hohem MMCC-Score oder Nichterhalt einer Chemotherapie. Nach multivariater Analyse verblieben noch der Allgemeinzustand und der sonografische Malignitäts-Score als unabhängige Parameter; die Gabe von Chemotherapie erwies sich als abhängige Größe und verlor ihre Signifikanz.

Entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf erwies sich der initiale Remissionsstatus. Wurde eine komplette Remission erzielt, betrug die Überlebensrate nach 2 Jahren 71%, andernfalls lediglich 11%. Auch die Diagnose eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung führten hoch signifikant zu ungünstigeren

Überlebensraten, was die Unzulänglichkeit der heute zur Verfügung stehenden salvage-Maßnahmen unterstreicht.

In dieser Arbeit konnte erstmals an einem größeren Kollektiv der sonographische Malignitäts-Score als wichtiger prognostischer Parameter bestätigt werden, der unabhängig von den bekannten Einflussgrößen wie TNM, UICC-Stadium, Grading oder Tumorlokalisation als Maß für die Aggressivität einer Tumorerkrankung herangezogen werden kann und eine erhebliche Bedeutung für die Metastasenfreiheit und das Überleben hat.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Adam MF, Gabalski EC, Bloch DA, Oehlert JW, Brown JM, Elsaid AA, Pinto HA, Terris DJ.
Tissue oxygen distribution in head and neck cancer patients.
Head and Neck 21 (1999) 146-153
- [2] 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 21 (2003) 92-98
- [3] Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Maor MH, Morrison WH, Wendt CD, Brown BW.
Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 1339-1345
- [4] Ang KK, Harris J, Garden AS, Trotti A, Jones CU, Carrascosa L, Cheng JD, Spencer SS, Forastiere A, Weber RS.
Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 99-14.
J Clin Oncol 23 (2005) 3008-3015
- [5] Beckmann, GK, Hoppe F, Pfreundner L, Flentje MP.
Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer.
Head Neck 27 (2005) 36-43
- [6] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.
N Engl J Med 354 (2006) 567-578
- [7] Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR.
Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.
N Engl J Med 338 (1998) 1798-1804
- [8] Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD.
Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial.
J Clin Oncol 23 (2005) 1125-1135

- [9] Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K.
A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
BMC Cancer 6 (2006) 28
- [10] Budach W, Paulsen F, Welz S, Classen J, Scheithauer H, Marini P, Belka C, Bamberg M.
Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumor cell repopulation in a human squamous cell carcinoma.
Br J Cancer 86 (2002) 470-476
- [11] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P.
Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Natl Cancer Inst 91 (1999) 2081-2086
- [12] Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J
Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases.
Cancer 69 (1992) 1224-1234
- [13] Daly T, Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q.
The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
Radiother Oncol 68 (2003) 113-122
- [14] Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G.
Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma.
J Clin Oncol 22 (2004) 69-76
- [15] Dinges S, Budach V, Stuschke M, Budach W, Boehmer D, Schrader M, Jahnke K, Sack H.
Chemo-radiotherapy for locally advanced head and neck cancer – long-term results of a phase II trial.
Eur J Cancer 33 (1997) 1152-1155
- [16] Dobrowsky W, Naudé J, Widder J, Dobrowsky E, Millesi W, Pavelka R, Grasl C, Reichel M.
Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 42 (1998) 803-806
- [17] Fortin A, Wang CS, Vigneault E.
Effect of pretreatment anemia on treatment outcome of concurrent radiochemotherapy in patients with head and neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 72 (2008) 255-260

- [18] Fowler JF, Lindstrom MJ.
Loss of local control with prolongation in radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 (1992) 457-467
- [19] Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK.
A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000) 7-16
- [20] Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Hartz WH, Broder GJ.
Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 (1988) 831-8
- [21] Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H.
Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 362 (2003) 1255-1260
- [22] Herrmann T, Baumann M.
Erhöhung der therapeutischen Breite der Strahlentherapie.
In: „Klinische Strahlenbiologie: kurz und bündig“
G. Fischer
Jena-Stuttgart-Lübeck-Ulm, 1997, 3. Auflage, 124-126
- [23] Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Colette L.
Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial.
Radiother Oncol 44 (1997) 111-121
- [24] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.
Cancer statistics, 2009.
CA Cancer J Clin 59 (2009) 225-249
- [25] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dragovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L.
Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial.
J Clin Oncol 18 (2000) 1458-1464
- [26] Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H.
Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: A secondary analysis of RTOG 85-27.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 42 (1998) 1069-1075

- [27] Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M, Shenouda G, Hershock D, Stripp DC, Cmelak AJ, Schulsinger A, Fu KK.
Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 69 (2007) 1008-1017
- [28] Nath SK, Simpson DR, Rose BS, Sandhu AP.
Recent advances in image-guided radiotherapy for head and neck carcinoma.
J Oncol 2009 (2009) 752135
- [29] Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, Becker A, Adam M, Molls M, Dunst J, Terris DJ, Overgaard J.
Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study.
Radiother Oncol 77 (2005) 18-24
- [30] Odrzaska K, Petera J, Zouhar M, Vosmik M, Vaculikova M, Dolezel M, Kohlova T, Filip S, Ceral J, Hobza V, Rehak S, Dolezal J.
Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region.
Neoplasma 52 (2005) 85-94
- [31] Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, Amichetti M, Signor M, Taino R, Squadrelli M, Colombo A, Ardizzoia A, Ponticelli P, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Atzeni G, Gava A, Flann M, Marsoni S.
Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: Conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2003) 78-92
- [32] Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, Berthelsen A, Hammer R, Pedersen M.
Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:1065-1068
- [33] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L.
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous – cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer.
Lancet 355 (2000) 949-55
- [34] Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R, Alberti W, Tribius S.
Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer.
Strahlenther Onkol 184 (2008) 198-205
- [35] Rastogi M, Srivastava M, Chufal KS, Pant MC, Srivastava K, Bhatt MB.
Mitomycin and fluorouracil in combination with concomitant radiotherapy: a potentially curable approach for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
Jpn J Clin Oncol 35 (2005) 572-579

- [36] Rauth AM, Mohindra JK, Tannock IF.
Activity of mitomycin C for aerobic and hypoxic cells in vitro and in vivo.
Cancer Res 43 (1983) 4154-4158
- [37] Röper B, Nüse N, Busch R, Zimmermann FB, Nährig J, Molls M.
Tissue characterization of locoregionally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma (HNSCC) using quantified ultrasonography: a prospective phase II study on prognostic relevance.
Radiother Oncol. 85 (2007) 48-57
- [38] Rudat V, Stadler P, Becker A, Vanselow B, Dietz A, Wannemacher M, Molls M, Dunst J, Feldmann HJ.
Predictive value of the tumor oxygenation by means of pO₂ histography in patients with advanced head and neck cancer.
Strahlenther Onkol 177 (2001) 462-468
- [39] Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, Kocher M, Eich HT, Dietz A, Flentje M, Rudat V, Volling P, Schroeder M, Eckel HE.
Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 (2006) 1308-1316
- [40] Silva P, Slevin NJ, Sloan P, Valentine H, Cresswell J, Ryder D, Price P, Homer JJ, West CML.
Prognostic significance of tumor hypoxia inducible factor-1 α expression for outcome after radiotherapy in oropharyngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 72 (2008) 1551-1559
- [41] Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP.
Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized german trial in advanced head-and-neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 (2001) 1161-1171
- [42] WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.
Geneva, Switzerland: World Health Organization,
Offset publication No. 48; 1979
- [43] Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F.
TNM Klassifikation maligner Tumoren
Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York, 2002, 6.Auflage, S.19-39
- [44] Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A.
Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 75 (2009) 924-932

8 Anhang

8.1 Fragebögen an ärztliche Kollegen

8.1.1 Anfrage bezüglich lebender Patienten

	<p>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München Anstalt des öffentlichen Rechts</p> <p>Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls</p>	
<p><small>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München</small></p>	<p><small>Briefanschrift 81664 München Telefon +49 (89) 4140 - 4501, - 4502 Telefax +49 (89) 4140 - 4882, - 4477 E-Mail Klinik-fuer-Strahlentherapie@lrz.tu-muenchen.de Internet www.radonc.med.tu-muenchen.de</small></p>	
	<p><u>Auskunft erteilt:</u> OÄ Dr. B. Röper</p>	
	<p>Telefon: (089) 4140 -0 (anfunken lassen)</p>	
	<p>München, den</p>	
<p>Sehr geehrte/r Frau/Herr Dr.</p> <p>im Namen der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar, TU München, soll eine Untersuchung aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfolgen, die hier mit einer speziellen Form von akzelerierter Radiochemotherapie (concomitant boost) behandelt wurden. Dabei geht es sowohl um die Effektivität als auch um die Verträglichkeit dieser Therapie in Bezug auf den individuellen Patienten.</p> <p>Unsere Anfrage betrifft die/den gemeinsame(n) Patientin/en:</p> <p>Wir bitten Sie um die Beantwortung der folgenden Fragen (s. nächste Seite). Auch für die Übermittlung von Ihnen vorliegenden Briefen oder Befunden sind wir Ihnen sehr dankbar (Fax: 089-4140-4300).</p> <p>Vielen Dank für Ihre Hilfe.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen,</p>		
<p>L. Weipert / S. Riedmiller Doktorandinnen</p>	<p>Dr. med. B. Röper Oberärztin</p>	<p>Prof. Dr. M. Molls Direktor der Klinik</p>



**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München**
Anstalt des öffentlichen Rechts



Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Rückfax an 089-4140-4300 z.Hd. L. Weipert / S. Riedmiller -
Betrifft Pat.:

Vielen Dank!

Kommt der Patient regelmäßig in Ihre Praxis?
Wann zuletzt? Ja Nein

Ist beim Patienten ein Lokalrezidiv oder Lymphknotenrezidiv aufgetreten?
Falls ja, wann?
Wie wurde therapiert? Ja Nein

Ist eine Metastasierung aufgetreten?
Falls ja, wann?
In welchem Organ?
Wie wurde therapiert? Ja Nein

Ist ein Zweittumor aufgetreten?
Falls ja, wann?
In welcher Lokalisation?
Wie wurde therapiert? Ja Nein

Sind Ihnen Nebenwirkungen/Spätfolgen der Radiochemotherapie bekannt geworden?
Wenn ja, seit wann?
Welcher Art?
Wie wurde therapiert? Ja Nein

Ist der Patient inzwischen verstorben?
Wenn ja, wann?
Todesursache? Ja Nein

Sonstiges:

Praxisstempel:

8.1.2 Anfrage bezüglich verstorbener Patienten



**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München**
Anstalt des öffentlichen Rechts



Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift 81664 München
Telefon +49 (89) 4140 - 4501, - 4502
Telefax +49 (89) 4140 - 4882, - 4477
E-Mail Klinik-fuer-Strahlentherapie@lrz.tu-muenchen.de
Internet www.radonc.med.tu-muenchen.de

Auskunft erteilt: OÄ Dr. B. Röper

Telefon: (089) 4140 -0 (anfunken lassen)

München, den

Sehr geehrte/r Frau/Herr Dr.

im Namen der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar, TU München, soll eine Untersuchung aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfolgen, die hier mit einer speziellen Form von akzelerierter Radiochemotherapie (concomitant boost) behandelt wurden. Dabei geht es sowohl um die Effektivität als auch um die Verträglichkeit dieser Therapie in Bezug auf den individuellen Patienten.

Unsere Anfrage betrifft die/den gemeinsame(n) Patientin/en:

Laut unseren Unterlagen ist der/die Patient/in am _____ verstorben.

Wir bitten Sie dennoch um die Beantwortung der folgenden Fragen (s. nächste Seite). Auch für die Übermittlung von Ihnen vorliegenden Briefen oder Befunden sind wir Ihnen sehr dankbar (Fax: 089-4140-4300).

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Mit freundlichen Grüßen,

L. Weipert / S. Riedmiller
Doktorandinnen

Dr. med. B. Röper
Oberärztin

Prof. Dr. M. Molls
Direktor der Klinik



**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München**

Anstalt des öffentlichen Rechts



Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Rückfax an 089-4140-4300 z.Hd. L. Weipert / S. Riedmiller -
Betrifft Pat.:

Vielen Dank!

War beim Patienten ein Lokalrezidiv oder Lymphknotenrezidiv aufgetreten? Ja Nein

Falls ja, wann?

Wie wurde therapiert?

War eine Metastasierung aufgetreten? Ja Nein

Falls ja, wann?

In welchem Organ?

Wie wurde therapiert?

War ein Zweittumor aufgetreten? Ja Nein

Falls ja, wann?

In welcher Lokalisation

Wie wurde therapiert?

Sind Ihnen Nebenwirkungen/Spätfolgen der Radiochemotherapie bekannt geworden?

Ja Nein

Wenn ja, seit wann?

Welcher Art?

Wie wurde therapiert?

Was war laut Ihrer Kenntnis die Todesursache bei diesem Patienten?

Sonstiges:

Praxisstempel:

8.2 TNM Klassifikation und histopathologisches Grading

TNM: Klinische Klassifikation, 6. Auflage, 2002 [43]

T – Primärtumor

Mundhöhle

T1	≤ 2 cm
T2	> 2 bis 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	durch kortikalen Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Oropharynx

T1	≤ 2 cm
T2	> 2 bis 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
T4b	M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Hypopharynx

T1	≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt
T2	> 2 bis 4 cm oder mehr als ein Unterbezirk
T3	> 4 cm oder mit Hemilarynxfixation
T4a	Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile
T4b	Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen

Larynx (verkürzt)

- Supraglottis

T1	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen
T2	Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynxfixation
T3	Begrenzt auf Larynx, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion von Postkrikoidregion, präepiglottisches Gewebe, paraglottischen Raum, geringgradige Schildknorpelerosion
T4a	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus
T4b	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

- Glottis
 - T1 Auf Stimmlippe(n) begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen
 - T2 Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit
 - T3 Stimmlippenfixation, Ausbreitung auf präepiglottischen Raum, geringgradige Erosion des Schildknorpels
 - T4a Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus
 - T4b Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna
- Subglottis
 - T1 Begrenzt auf Subglottis
 - T2 Normal oder eingeschränkt beweglich
 - T3 Stimmlippenfixation
 - T4a Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/ Ösophagus
 - T4b Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

N – regionäre Lymphknoten (gilt für alle genannten Entitäten)

N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm
N2a	Ipsilateral solitär > 3-6 cm
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm
N2c	Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

M – Fernmetastasen (gilt für alle genannten Entitäten)

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

G - Histopathologisches Grading

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

8.3 UICC-Stadieneinteilung (6. Auflage, 2002 [43])

Stadiengruppierung (gilt für Oro-, Hypopharynx, Mundhöhle und Larynx)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

8.4 Klassifikation des Allgemeinzustands nach ECOG und Karnofsky

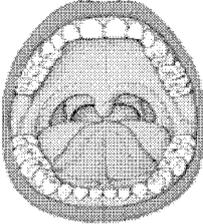
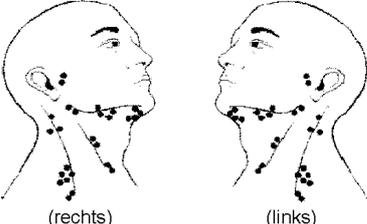
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status Scale

(nach Zubrod et al. 1960) im Vergleich mit dem Karnofsky-Index zur Quantifizierung des Allgemeinzustandes

ECOG Scale	Beschreibung	Karnofsky-Index	Beschreibung
0	Völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome	100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifesten Krankheitszeichen
1	Ambulanter Patient mit Symptomen, fähig zu leichter Arbeit	90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Symptome oder Zeichen der Krankheit
		80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitszeichen oder Symptome
2	Patient mit Symptomen, tagsüber weniger als 50% im Bett, versorgt sich selbst	70%	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit, versorgt sich selbständig
		60%	Gelegentlich Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich

ECOG Scale	Beschreibung	Karnofsky-Index	Beschreibung
3	Patient mit Symptomen tagsüber mehr als 50% im Bett, bedarf teilweise fremder Hilfe	50%	Ständige Unerstützung und Pflege nötig, häufige ärztliche Hilfe erforderlich
		40%	Überwiegend bettlägerig, besondere Pflege und Hilfe erforderlich
4	Völlig bettlägerig und auf fremde Hilfe angewiesen	30%	Dauernd bettlägerig und stark behindert, geschulte Pflege erforderlich (Krankenhausaufnahme ist indiziert)
		20%	Schwerkranker Status, Krankenhausaufnahme ist notwendig, aktive unterstützende Therapie notwendig
		10%	Moribund

8.5 Dokumentationsbogen der eigenen Nachsorgeuntersuchung

Anamnese- und Untersuchungsbogen	Patientenetikett
Verlauf:	Datum
Ärztliche Betreuung:	
<u>Nikotin:</u> <u>Alkohol:</u> <u>Medikamente:</u>	
Klinische Untersuchung: Karnofsky: % Größe: cm Gewicht: kg	
	
Mundhöhle:	Lymphknoten:

Spezielle Nebenwirkungen

ECOG	0	KI 90% - 100%
	1	voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70-80%
	2	tags < 50% bettlägerig, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig; KI 50-60%
	3	tags > 50% bettlägerig, begrenzt Selbstversorgung, pflegebedürftig; KI 30-40%
	4	ständig bettlägerig, voll auf Hilfe angewiesen; KI < 30%
Haut	0	normal
	1	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
	2	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen (<50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie erforderlich
	3	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolysen (>50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig
	4	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie erforderlich
Subkutan	0	normal
	1	geringe asymptomatische Fibrose ohne Kontraktur, gering reduziertes subkutanes Fettgewebe
	2	mäßige asymptomatische Fibrose mit </-10% linearer Kontraktur, mäßig reduziertes subkutanes Fettgewebe
	3	ausgeprägte symptomatische Fibrose mit >10% linearer Kontraktur, stark reduziertes subkutanes Fettgewebe
	4	Ulceration/Nekrose, operative Therapie nötig
Mucosa	0	keine
	1	geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie nötig
	2	fleckige Mukositis, mäßige Schmerzen, lokale Therapie und/oder periphere Analgetika
	3	konfluierende fibrinöse Mukositis / Ulzeration oder Narkotika zur Schmerzbehandlung
	4	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung
Speicheldrüsen	0	normal
	1	geringe Mundrockenheit, zäher Speichel, normale Kost möglich
	2	mäßige Mundrockenheit, Speichel sehr zäh, feste bis breiige Nahrung möglich
	3	komplette Mundrockenheit, flüssige Nahrung nötig
	4	akute Speicheldrüsennekrose
Speiseröhre	0	normal
	1	geringe Fibrose, geringe Schluckstörungen bei festen Speisen, keine Schmerzen beim Schlucken
	2	mäßige Fibrose, keine Aufnahme fester Speisen, breiige Nahrung nötig, Dilatation ggf. indiziert
	3	ausgeprägte Fibrose oder Dysphagie, nur Aufnahme von Flüssigkeit möglich, Schmerzen beim Schlucken möglich, Dilatation nötig
	4	Nekrose, Perforation, Fistel, OP nötig oder PEG/parenterale Ernährung
Kehlkopf	0	normal
	1	geringe oder intermittierende Heiserkeit, Reizhusten, geringes Schleimhauterythem, keine Therapie nötig
	2	ständige Heiserkeit, Reizhusten, Halsschmerzen, fibrinöses Exsudat, mäßiges Stimmbandödem, leichte Antitussiva nötig
	3	Flüstersprache, starke Schmerzen, konfluierendes fibrinöses Exsudat, ausgeprägtes Stimmbandödem; starke Analgetika/ Antitussiva nötig
	4	massive Dyspnoe bei Stridor, Hämoptysen: Intubation oder Tracheostoma nötig
Kiefergelenk	0	keine Veränderung
	1	geringe Versteifung/Bewegungseinschränkung
	2	mäßige Versteifung/Bewegungseinschränkung/Schmerzen
	3	ausgeprägte Versteifung/Bewegungseinschränkung/Schmerzen
	4	Nekrose, Fixierung
Geschmack	0	normal
	1	geringe Geschmacksstörung
	2	deutliche Geschmacksstörung, Dysgeusie
	3	kompletter Geschmacksverlust, Ageusie
	4	
Appetit	0	keine Inappetenz
	1	Appetitverlust ohne Änderung der Ernährungsgewohnheiten
	2	Reduktion der oralen Aufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, suppl. Ernährung
	3	Reduktion der oralen Aufnahme mit signifikantem Gewichtsverlust, i.v.- oder Sondenahrung
	4	Lebensbedrohliche Konsequenz
Knochen	0	normal
	1	keine Symptome, keine Wachstumsverzögerung, gering reduzierte Knochen dichte
	2	mäßige Schmerzen/Spannungsgefühl, mäßige Wachstumsstörung, irreguläre Knochenklorosierung
	3	ausgeprägte Schmerzen/Spannungsgefühl, völliger Wachstumsstillstand, dichte Knochenklorosierung
	4	Nekrose bzw. Osteoradionekrose, Spontanfraktur
Rückenmark	0	normal
	1	mildes Lhermitte-Syndrom,
	2	stark ausgeprägtes Lhermitte-Syndrom
	3	neurologische Ausfälle in Höhe/unterhalb des bestrahlten Rückenmarksegments
	4	

Sonstige Anmerkungen:

9 Danksagung

Frau PD Dr. med. B. Röper möchte ich ganz herzlich für die ausgezeichnete Betreuung der vorliegenden Arbeit danken. Als Ansprechpartnerin beantwortete sie immer schnell und zuverlässig meine Fragen und hat mit ihrer konstruktiven Kritik und geduldigen Art sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. M. Molls gilt mein Dank für die Möglichkeit, an seiner Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie zu promovieren.

Herrn Dr. med. A. Papachristofilou möchte ich für die Einarbeitung und die hilfreichen Ratschläge zu Beginn der Doktorarbeit danken.

Herrn R. Thamm danke ich für die Erstellung der Patientendatenbank, die sehr benutzerfreundlich gestaltet war und damit eine rasche Dateneingabe ermöglichte.

Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern für ihr Vertrauen sowie für ihre vielseitige und wertvolle Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg.