

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Toleranz der Zytostatika Cisplatin und Carboplatin
im Rahmen der simultan kombinierten
Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Tumoren
im Kopf-Hals-Bereich

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simone Lippmann

aus Leipzig

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Abstract	8
1 Einleitung	9
1.1. Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren	9
1.2. Klinik, Diagnostik und Tumorstaging	12
1.3. Prognose und Therapieoptionen	13
1.3.1. Chirurgische Therapie	16
1.3.2. Strahlentherapie	16
1.3.2.1. Wirkungsprinzip	17
1.3.2.2. Planung und Verlauf	17
1.3.2.3. Akute und späte Nebenwirkungen	18
1.3.3. Chemotherapie mit Platinderivaten	19
1.3.3.1. Pharmakokinetik und Wirkungsweise	20
1.3.3.2. Indikationen und Dosierungen	22
1.3.3.3. Neben- und Wechselwirkungen	24
1.3.4. Simultan kombinierte Radiochemotherapie	26
1.4. Zielsetzung der Arbeit	28
2 Patientenkollektiv und Methoden	29
2.1. Datengewinnung und statistische Auswertung	29
2.2. Patientencharakteristika	29
2.2.1. Alter und Geschlecht, Sozialanamnese	29

2.2.2.	Nikotin- und Alkoholabusus	30
2.2.3.	Körpermassenindex und peritherapeutischer Gewichtsverlust	31
2.2.4.	Vor- und Nebenerkrankungen	31
2.3.	Primärtumor	32
2.3.1.	Erstsymptome	32
2.3.2.	Tumorstadien, TNM	32
2.4.	Therapie	35
2.4.1.	Tumorresektion	35
2.4.2.	Strahlentherapie	36
2.4.2.1.	Planung und Verlauf der Strahlentherapie	36
2.4.3.	Chemotherapie mit Platinderivaten	38
2.4.3.1.	Cisplatin-Applikation	38
2.4.3.2.	Carboplatin-Applikation	39
2.4.4.	Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie	40
2.4.4.1.	Klassifizierung der Nebenwirkungen der Strahlentherapie	40
2.4.4.2.	Klassifizierung der Nebenwirkungen der Chemotherapie	42
2.4.5.	Supportivtherapie	45
2.5.	PEG und Klassifizierungen der Komplikationen der PEG	46
2.6.	Allgemeiner Verlauf der Therapie	48
2.6.1.	Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)	48
2.7.	Ereignisanalyse / Gesamtüberleben	50
2.8.	Einflussfaktoren auf das Tumorstadium, Therapieverlauf und Gesamtüberleben	50

3 Ergebnisse	51
3.1. Patientencharakteristika	51
3.1.1. Alter und Geschlecht	51
3.1.2. Sozialanamnese	52
3.1.3. Nikotin- und Alkoholabusus	53
3.1.4. Vor- und Nebenerkrankungen	54
3.1.5. Körpermassen-Index	55
3.2. Primärtumor	56
3.2.1. Frühsymptome	56
3.2.2. Tumorlokalisation	57
3.2.3. Tumor-Klassifizierung, Tumorstadien	59
3.3. Einflussfaktoren auf das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt	62
3.3.1. Alter- und Sozialstatus	62
3.3.2. Nikotin- und Alkoholabusus, BMI	63
3.4. Interventionen vor Beginn der kombinierten Radiochemotherapie	63
3.4.1. Tumorresektion	63
3.4.2. Tracheostoma	64
3.4.3. PEG	65
3.5. Strahlentherapie	67
3.5.1. Dauer zwischen Erstdiagnose und Beginn der Strahlentherapie	68
3.5.2. Verlauf der Strahlentherapie	68
3.6. Chemotherapie	69
3.6.1. Cisplatin versus Carboplatin	69

3.6.2. Dosierungen	70
3.7. Nebenwirkungen während kombinierter Radiochemotherapie	71
3.7.1. Akute Nebenwirkungen unter Strahlentherapie	72
3.7.2. Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie	74
3.7.3. Nebenwirkungen unter Chemotherapie	76
3.7.3.1. Hämatotoxizität	76
3.7.3.2. Nephrotoxizität	77
3.7.3.3. Gastrointestinale Beschwerden	79
3.7.3.4. Neurotoxizität	79
3.7.4. Infektionen	80
3.7.5. Pathologische Laborparameter	81
3.7.6. Supportivtherapie	81
3.7.7. Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)	82
3.7.8. Gewichtsverlust während der Therapie	82
3.7.9. Dauer des stationären Aufenthaltes	83
3.8. Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf	84
3.8.1. Alter und Geschlecht	84
3.8.2. Sozialanamnese	84
3.8.3. Nikotin- und Alkoholabusus	85
3.8.4. Vor- und Nebenerkrankungen	86
3.8.5. Tumorresektion	88
3.8.6. Tracheostoma	89
3.8.7. PEG	90

3.8.8. Verlauf der Chemotherapie	91
3.8.9. Laborparameter	94
3.8.10. Dauer des stationären Aufenthaltes	95
3.9. Ereignisanalyse / Gesamtüberleben	95
3.10. Einflussfaktoren auf Gesamtüberleben	96
3.10.1. Geschlecht	96
3.10.2. Tumorresektion	97
3.10.3. Cisplatin versus Carboplatin	97
4 Diskussion	99
5 Zusammenfassung	111
6 Literaturverzeichnis	113
Danksagung	127
Erklärung an Eid statt	128
Lebenslauf	129

Zusammenfassung

Hintergrund: Durch eine Vielzahl an Studien und auch in Meta-Analysen der letzten Dekade hat sich eine prinzipielle Überlegenheit der simultan kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin belegen lassen, so dass diese Therapie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungsstadien (Stadium III / IV) im Kopf-Hals-Bereich als Standard anzusehen ist. Der Verbesserung der Behandlungsergebnisse gegenüber steht allerdings auch eine deutliche Zunahme an Akuttoxizität. In der vorliegenden Studie wurde die Toleranz der Zytostatika Cisplatin und Carboplatin kombiniert mit simultan verabreichter Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Kopf-Hals-Region in Abhängigkeit von verschiedenen Patientencharakteristika analysiert.

Material und Methoden: Es wurden die Daten von 113 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ausgewertet, welche im Zeitraum von 1995 bis 2008 eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin, kombiniert mit einer perkutanen Strahlungstherapie, erhalten hatten. Die Bestrahlung erfolgte konventionell fraktioniert (Einzeldosis 2.0 Gray pro Tag, fünf Tage die Woche, Gesamtdosierung 72 Gy pro Patient) über einen Zeitraum von sieben Wochen. Als Co-Chemotherapeutikum wurden Cisplatin (durchschnittlich 20 mg/m² pro Tag in zwei Zyklen an fünf Tagen verabreicht, n = 72) oder Carboplatin (dosiert nach AUC 6 mit einer Gesamtdosis von 145 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Zyklen, n = 41) verabreicht. Untersucht wurde, ob und welche Charakteristika der Patienten mit einer höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen korrelieren und welchen Einfluss ausgewählte Patientencharakteristika, Nebenwirkungen der Therapie und die Wahl des Chemotherapeutikums auf den Verlauf sowie auf das Überleben in dem Patientenkollektiv haben.

Ergebnisse: Innerhalb der vorliegenden Studie konnte die größere Effizienz des Chemotherapeutikums Cisplatin bei der Behandlung des fortgeschrittenen Tumors der Kopf-Hals-Region nicht bestätigt werden. Auch die Vorteile einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen fiel eine geringere myelotoxische Wirkung Cisplatin auf. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit der verglichenen Chemotherapie-Konzepte konnten nicht festgestellt werden. Geschlechterspezifische Einflüsse und sozialökonomische Hintergründe konnten als Einflussfaktoren auf den planmäßigen Verlauf und die Effizienz hinsichtlich des Gesamtüberlebens der kombinierten Radiochemotherapie ausgeschlossen werden. Dagegen konnte bestätigt werden, dass das Patientenalter und Vorerkrankungen bei der Erstellung eines individuellen Therapiekonzeptes angesichts von der Patienten-Compliance während der Therapie und zu erwartenden Komplikationen, eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen.

Schlussfolgerung: Trotz der oft massiven akuten Nebenwirkungen sowie der potentiellen Spättoxizität der kombinierten Radiochemotherapie bleibt festzuhalten, dass die Vorteile und das kurative Potential der Therapie überwiegen. Dennoch gilt weiterhin als wichtiges Forschungsziel, das multimodale Therapieregime des fortgeschrittenen Karzinoms der Kopf-Hals-Region zu optimieren, um eine Balance zwischen Tumorkontrolle und dem Risiko akuter und später Nebenwirkungen zu halten.

Abstract

Background: During the past decade many studies and meta-analyses have shown the fundamental superiority of radiochemotherapy in combination with cisplatin. This simultaneous therapy is established as standard therapy for patients with advanced cancer (stage III / IV) of the head and neck. Through, therapy results were improved, a concurrent increase of toxicity on the other hand exists. This retrospective presented study aimed to compare the tolerance of either cisplatin or carboplatin regimen in combination with radiochemotherapy for cancer in the head and neck in respect to clinical history of the patients.

Materials and Methods: The data of 113 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck that were treated with concurrent radiochemotherapy from 1995 until 2008 was evaluated. All patients received conventionally fractionated radiotherapy (single dose 2.0 Gy per day, five times a week, total dose 72 Gy per patient). The concurrent chemotherapy consisted of two courses Cisplatin (20 mg/m² per day, five times a week, n = 72) or two courses of carboplatin (AUC 6, with a total dose of 145 mg per day, n = 41). This study was investigating whether some patients' characteristic correlates with a higher rate of side effects. Also the influence of patients' quality of life and side effects related to the chosen chemotherapy, to the progression of therapy and the effect on cancer survival were analyzed.

Results: The presented study could not confirm the higher efficiency of cisplatin in the treatment of advanced head neck cancer. Also the advantages of adjuvant radiochemotherapy compared to the definitive radiochemotherapy could not be confirmed. Cisplatin shows a significantly lower rate of myelotoxic effects. There were no other significant differences between the two therapy regimes relating to acute and late toxicity. Social economical and gender aspects showed no significant influence on the schedule and the efficacy of simultaneous radiochemotherapy. Furthermore, age and pre-existing conditions of patients play an important role in setting an individual therapy concept in respect to compliance during therapy and expected complications.

Conclusion: In spite of the several acute and late side effects of the simultaneous radiochemotherapy, the benefit and the curative potential of the therapy still overweight the drawbacks. Optimization of the multimodal therapy regime for advanced head and neck cancer to keep the balance between tumor control and the risk for acute and late side effects needs to be considered.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren

Unter dem Begriff ‚Kopf-Hals-Tumoren‘ werden im allgemeinen Sprachgebrauch Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes zusammengefasst, welche man aufgrund der Anatomie, der Häufigkeit und der vergleichbaren Ätiologie hauptsächlich in Karzinome der Mundhöhle, des Rachens (Oro- und Hypopharynx) und des Kehlkopfes (Larynx) unterteilt (Burian et al. 2002). Diese Karzinome zählen zu den Tumorentitäten, deren Häufigkeit sowohl bei Männern als auch bei Frauen auch auf Grund der gesellschaftlichen Akzeptanz der Konsumnoxen Tabak und Alkohol, seit den 70er Jahren in Deutschland stetig zugenommen hat. Mit weltweit 405.000 Neuerkrankungen und 211.000 Todesfällen stehen die Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (Rachen) weltweit an 6. Stelle der häufigsten malignen Tumoren, in den Entwicklungsländern sogar an 3. Stelle (Liao et al. 2000, Shah & Johnson 2003). Seit dem Jahr 2000 ist eine Zunahme der Neuerkrankungsraten zu verzeichnen. So steht diese Krebsform mit etwa 12.830 Neuerkrankungen im Jahr 2010 in Deutschland bei Männern mit einem Anteil von etwa 3,7 % von allen Krebsneuerkrankungen an 6. Stelle, bei Frauen mit 1,5 % an 15. Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt nach Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. bei Männern bei etwa 61 und bei Frauen bei 65 Jahren (GEKID & RKI 2013).

Anatomisch wird der Pharynx unterteilt in Naso- oder Epipharynx, Hypopharynx und Oropharynx. Der Pharynx bildet die hintere Begrenzung von Mund- und Nasenhöhle. Der Nasopharynx erstreckt sich von der Schädelbasis bis auf Höhe des harten Gaumen; der Oropharynx vom harten Gaumen bis zum Zungenbein und der Hypopharynx vom Zungenbein bis zum unteren Rand des Ringknorpels. Der Pharynx ist komplett mit Plattenepithel ausgekleidet und führt Nerven- und Blutgefäßen, Drüsen sowie Fettgewebe. Aus der unmittelbaren Nähe zu knöchernen und muskulären Strukturen sowie zum Nerven- und Gefäßsystem ergibt sich ein erhöhtes Risiko für eine schnelle Infiltration des Tumors in diesem Bereich. Die überwiegende Mehrzahl der HNO-Tumoren sind histologisch Plattenepithelkarzinome, seltener Adenokarzinome oder Sarkome. Die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind zumeist charakterisiert durch eine rasche Tumorpheriferation und frühzeitige lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung.

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der anatomischen Unterteilungen des Kopf-Hals-Bereiches.

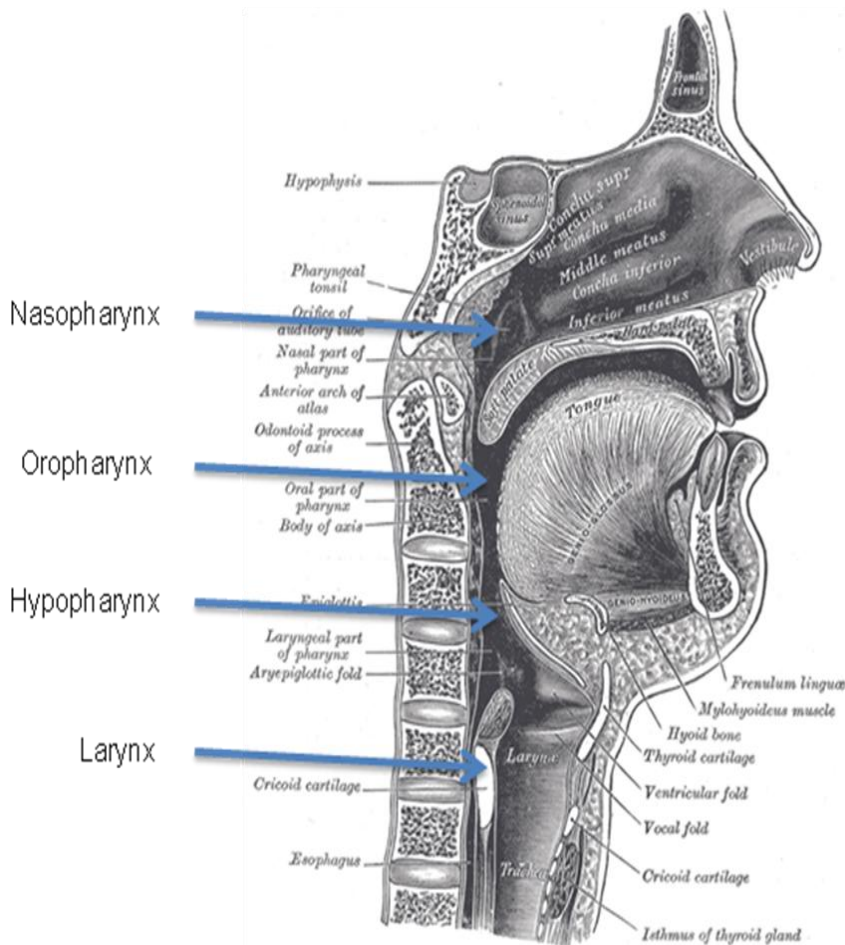


Abbildung 1 : Übersicht Kopf-Hals-Bereich.

(Quelle: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sagittalmouth.png> (Stand 26.03.2011) Diese Bild ist gemeinfrei, weil die urheberrechtliche Schutzfrist abgelaufen ist. Aus Gray's Anatomy 1918 edition)

Larynxkarzinome sind die häufigsten Tumore im HNO-Bereich, dicht gefolgt von Tumoren der Mundhöhle und dem Pharynx, wobei zusätzlicher Alkoholgebrauch vor allem das Risiko krebsartiger Neubildungen in der Mundhöhle, im Hypo- und im Oropharynx erhöht. Beim undifferenzierten Karzinom des Nasopharynx („Schmincke-Tumor“) besteht eine Assoziation zum Epstein-Barr-Virus (Smith et al. 1998). Hieraus resultiert eine Sonderstellung dieses Tumors auch hinsichtlich unterschiedlicher therapeutischer Konzepte. Seltener vorkommend sind Malignome der Nase, Nasennebenhöhlen, Nasopharynx, der Lippen oder des äußeren Ohres.

Als eine Ursache bei der Entstehung von Krebserkrankungen im HNO-Bereich gilt gesichert, dass bestimmte Kanzerogene unter anderem die genetische Informationen verändern können (McCann & Ames 1976). Ein Charakteristikum der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen ist die Schädigung von Schleimhautregionen durch die Einwirkung exogener Noxen mit der Folge sogenannter Leukoplakien (Slaugther et al. 1953, Braakhuis et al. 2002). Neben der Leukoplakie gelten auch Erythroplakie, Hyperplasie und Dysplasie als prämaligne Vorstufen. Derartige Präkanzerosen bergen erfahrungsgemäß das Risiko einer malignen Entartung (Lautenbach 1992).

Als Hauptrisikofaktoren in der Entstehung maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gelten vor allem regelmäßiger Alkoholkonsum und Tabakrauchen. In einer Heidelberger Fallkontrollstudie fand sich bei 90 % aller Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ein regelmäßiger Alkoholabusus. Es konnte eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem täglichen Alkoholkonsum und dem Risiko der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden. Bei chronischem Alkoholabusus führt Ethanol als Lösungsmittel zu einer schnelleren Infiltration der Schleimhaut; die Schleimhaut wird gegenüber Karzinogenen wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine anfälliger, was zur Bildung von Tumoren führen kann. Des Weiteren stellt das Abbauprodukt des Ethanols, Acetaldehyd, aufgrund seiner kanzerogenen und mutagenen Eigenschaften eine zusätzliche potentielle Gefährdung dar (Maier et al. 1991, Homann et al. 2000 et 2001, Shah & Johnson 2003). Da durch den präferierten Ethanolabbau der Abbau krebserzeugender Substanzen in der Leber gehemmt wird, kommt es zu einem Konzentrationsanstieg dieser Schadstoffe im Blut und damit zu einem verlängerten Einwirken auf die Schleimhaut. Insgesamt resultiert aus diesen Mechanismen eine verminderte Resistenz gegen Tumorzellen (Nunn 2002, Pitipath 2003, Shah & Johnson 2003). Zumeist geht ein chronischer Alkoholkonsum mit einer Mangelernährung einher, was zu Vitaminmangelerscheinungen führen kann, welche wiederum begünstigt werden durch oftmals assoziierte Alkoholkrankheiten wie Alkoholgastritis, -pankreatitis, -hepatitis (Garavello 2009).

Bei einem Raucher ist das Risiko der Entstehung einer malignen Neubildung im Mund- und Rachenbereich um bis zu sechsmal größer als bei einem Nichtraucher, wobei die Kombination von Nikotin- und Alkoholabusus das Risiko potenziert (Keller & Terris 1965, Moore 1971, Marshall et al. 1992). Nikotin und seine verwandten Kanzerogene aktivieren bestimmte Wachstumsfaktoren und bedingen damit eine abweichende Zellproliferation und Angiogenese sowie die Suppression von zellgesteuerter Apoptose. Von den 2.500 bis 3.050 verschiedenen Stoffen, die im Tabak enthalten sind, werden 300 als kanzerogen beurteilt (Das & Nagpal 2002).

Auch die Rolle von Viren wird in Bezug auf die Entstehung einiger Kopf-Hals-Tumoren als karzinogener Faktor betrachtet. Als an der Karzinomentstehung beteiligt gilt neben dem Epstein-Barr-Virus (EBV) auch das humane Papilloma-Virus (Sand et al. 2002, Smith et al. 1998). Eine schwedische Studie mit 128 Patienten wies bei 36 % eine Infektion mit humanen Papilloma-Viren (HPV) vom ‚High-Risk‘-Typ nach; bei 5,3 % konnte in der Probeentnahme aus der Mundschleimhaut eine Infektion mit dem mit dem ‚Low-Risk‘-HPV-Typus aufgezeigt werden (Hansson et al. 2005). Mangelnde Mundhygiene, unzureichende zahnärztliche Versorgung und schlecht passende Prothesen werden als weitere Risikofaktoren für die Tumorentwicklung gerade im Bereich der Mundhöhle angesehen (Moreno-Lopez et al. 2000). Heilen chronische Entzündungen nicht aus und treten Zigarettenrauch und Alkohol mit ihren krebsfördernden Noxen hinzu, kann dies die Krebsentstehung fördern (Rosenquist 2005, Maier et al. 1991). Seltener Konsum von Gemüse und Obst scheint die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich zu begünstigen (Argiris et al. 2008). Die berufliche Exposition mit Asbest, Holz- und Metallstäuben sowie mit Chemikalien wie Arsen, Nickel, Chrom kann bei langjährigem und hochkonzentriertem Kontakt für Plattenepithelkarzinome prädestinierend sein, so dass einige Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich als Berufskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland anerkannt werden (Massalme 2004, Tisch et al. 1996). Aufgrund umfassender technischer und medizinischer Arbeitsschutzaufklärungen sind kanzerogene Expositionen am Arbeitsplatz jedoch heute seltener geworden.

1.2 Klinik, Diagnostik und Tumorstaging

Frühsymptome der HNO-Tumore, vor allem im Rachenbereich, sind subjektiv schwer zu definieren, weswegen vielfach zum Diagnosezeitpunkt bereits ein fortgeschrittener Tumor des Stadiums III bis IV festgestellt wird. An früh auftretenden Symptomen können neben der Leukoplakie (weißliche Läsionen der Mundschleimhaut) unter anderem Störungen des mechanischen Schluck- und Kauvorganges (Dysphagie), ein Globusgefühl im Hals ebenso wie Kieferschwellungen, progrediente Stimmklangveränderungen (Dysphonie), Sensibilitätsstörungen im Mund oder Rachen sowie nicht heilende Ulcera oder Blutungen auftreten. Das sogenannte Tumorstaging dient der Festlegung des Tumorstadiums und stellt damit die Basis für eine stadiengerechte Therapie dar. Die primäre Diagnostik umfasst daher neben typischer Anamneseerhebung die Erhebung des HNO-Status mittels Palpation und Laryngoskopie sowie die Sonographie des Halses.

Die Panendoskopie dient der Ausbreitungsdiagnostik und der histologischen Diagnosesicherung mittels einer Probeexzision. Ein schwerwiegendes Problem stellen auch simultan vorliegende Zweittumoren oder multiplen Primärtumoren dar. Die Mehrzahl dieser Zweittumore entwickelt sich im selben Organ oder Organsystem, also im Bereich des Respirations- oder Verdauungstraktes (Snow et al. 1991). Befindet sich beispielsweise der Index-Tumor im Hypopharynx oder Mundhöhle, so entwickeln sich die Zweittumore häufig im Digestivtrakt (Digestiv-Achse). Erklärbar ist dies mit der von Slaughter et al. beschriebenen Feldkanzerierung (Slaughter et al. 1953). Zum Ausschluss von Fernmetastasen und Zweitkarzinomen sollte eine Abdomen-Sonographie sowie eine Computertomographie (CT) des Halses und des Thorax erfolgen. Diese Staging-Untersuchungen können unterstützt werden durch Röntgen des Zahnapparates (Orthopantomogramm, OPTG), einer Kernspintomographie (MRT) des HNO-Bereiches sowie einer Skelettszintigraphie zum Ausschluss ossärer Metastasen.

Der bisherige Wissensstand erlaubt noch keine Prävention oder Früherkennung der Tumoren des HNO-Bereiches mittels entsprechender Tumormarker. Klinische Verwendung findet teilweise der Tumormarker namens ‚Squamous Cell Carcinoma Antigen‘ (SCCA), allerdings hat dieser nur eine sehr geringe Sensitivität und Sensibilität und ermöglicht somit auch keine Frühdiagnostik (Yoshida Y 2007). Forscher von der Universität Erlangen-Nürnberg weisen dem Vorkommen an Zytokinen-Subtypen CK-17, CK-19 und CK-20 eine weitere wichtige Bedeutung im Rahmen der Diagnostik von HNO-Tumoren zu. Das plattenepitheltypische Zytokeratin CK-17 scheint mit einer hohen Sensitivität vor allem für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich geeignet zu sein und könnte somit eine Differenzierung vereinfachen. (Toyoshima et al. 2008, Yoshida 2007). Alle genannten Tumormarker haben sich aufgrund einer insgesamt geringen Sensitivität und Spezifität bei hohen Kosten als diagnostisches Mittel in der Praxis bisher nicht etablieren können und sind daher Inhalt aktueller Studien.

1.3 Prognose und Therapieoptionen

Die Prognose einer Tumorerkrankung ist im Allgemeinen abhängig von tumor- und therapiebedingten Faktoren als auch von patientenspezifischen Parametern wie Alter, Noxenprofil und Komorbiditäten. Wesentlich sind neben der Tumorausdehnung die Lokalisation und Art des Tumors sowie seine histologischen und molekularbiologischen Eigenschaften.

Zum Diagnosezeitpunkt liegt bei 60 % der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine fortgeschrittene Tumorerkrankung vor. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur bei 17 bis 46 % (Budach & Budach 2001). Allerdings konnte man in den Jahren 2002 bis 2006, wahrscheinlich aufgrund stetig vorangetriebener Therapieoptimierung, einen signifikanten Wandel der relativen Überlebensrate auf bis zu 65,9 % beobachten (Pulte & Brenner 2010). Im HNO-Bereich hängt die Prognose wesentlich von der Größe und Lokalisation des Tumors ab. Mit 90 % bestehen die günstigsten Fünf-Jahres-Überlebensprognosen bei Lippen-Tumoren, die ungünstigsten bei Tumoren des Rachenraumes mit 30 bis 40 % (GEKID 2012). Hypopharynx-Karzinome weisen eine schlechtere Prognose auf, weil sie häufig erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch werden und früh metastasieren. Die nachfolgende Tabelle 1 stellt eine Übersicht der stadienabhängigen Fünf-Jahres-Überlebensraten bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich dar.

Tabelle 1: Fünf-Jahres-Überlebensraten (%) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach dem UICC-Stadium

Stadium	Fünf-Jahres-Überlebensrate (%)
Stadium I	75 – 90
Stadium II	40 – 70
Stadium III	20 – 50
Stadium IV	10 – 30

(Quelle: nach Wittekind et al. 2003)

Bei Patienten der Stadien III bis IV wird die Prognose zusätzlich negativ beeinflusst durch maligne Zweittumorerkrankungen vor allem des Aerodigestivtraktes, deren Auftreten ursächlich erhöht ist durch oben genannte Noxen.

Das Ziel einer optimalen Therapie ist neben der langfristigen Heilung der Erhalt der wichtigsten Organfunktionen im Kopf-Hals-Bereich, um die Lebensqualität der Betroffenen möglichst lange auf einem hohen Niveau zu erhalten. Zum Einsatz kommen operative Verfahren, die Chemotherapie, die Strahlentherapie und kombinierte Verfahren.

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Primärtumorlokalisation, Histologie und der TNM-Klassifikation der UICC und den daraus abgeleiteten Stadien (siehe Tabelle 2).

Bei kleineren Tumoren der Stadien I und II gilt die primäre Strahlentherapie als Alternative zu der kurativen laserchirurgischen Tumorresektion. In der adjuvanten Therapie bei größeren Tumoren ist eine postoperative Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie obligat (Bernier et al. 2005). Auch bei Patienten mit einem operablem Tumor, bei denen allerdings die Resektion des Tumors einen großen funktionalen Verlust bedeuten würde, wurde nachgewiesen, dass die mit einer Bestrahlung kombinierte Chemotherapie eine bessere rezidivfreie Drei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sichern kann, als die alleinige Strahlentherapie (Denis et al. 2004, Semrau et al. 2006). Oberhalb des 70. Lebensjahres allerdings wird weiterhin eine alleinige Strahlentherapie empfohlen, da im höheren Alter kein Überlebensvorteil mehr nachgewiesen werden konnte. Die nachfolgende Tabelle fasst die stadienabhängigen Therapieoptionen entsprechend zusammen.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach der UICC mit den kurz gefassten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG 2008) zur Therapie bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Frühe Stadien	Intermediäre Stadien		Spätes Stadium
T1-T2; N0	T3-T4		Jedes T; Jedes N; M
	jedes T; N1-3 (funktionell operabel)	T4; N0 Jedes T; N1-3 (funkt. inoperabel)	
Stadium I + II	Stadium III/IV A, B	Stadium III/IV A, B	Stadium IV C
Operation + Radiotherapie fakultativ	Operation + Radiotherapie	Radiochemotherapie + Salvage-OP (N)	Radiochemotherapie
Radiotherapie alternativ	Operation + Radiochemotherapie	Radiochemotherapie	Chemotherapie

(Quelle: Leitlinien der DKG 2008. T: Tumor, N: Lymphknoten, M: Fernmetastasen)

1.3.1 Chirurgische Therapie

Die Tumorresektion stellt für die meisten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich die Standardtherapie dar; in Abhängigkeit von dem Stadium und Allgemeinzustand des Patienten kombiniert mit einer adjuvanten Strahlentherapie oder Radiochemotherapie. Das Ziel der chirurgischen Intervention bei malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist die vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion) einschließlich umliegender infiltrierter Lymphknoten im Sinne einer Neck-Dissection (deutsch: Halspräparation). Bei cervikalem Lymphknotenbefall werden bei einer neck dissection alle fünf Halslymphknotenregionen ausgeräumt (Doting et al. 2000). Allerdings sind aufgrund der relativ spät auftretenden Symptome Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region zum Diagnosezeitpunkt in Folge ihrer fortgeschrittenen lokalen Ausdehnung bereits häufig inoperabel. Kontraindikationen für eine chirurgische Tumorresektion stellen auch schwere Begleiterkrankungen, beispielsweise kardialer Genese dar, aber auch der Wunsch des Patienten nach einer funktions- und organerhaltenden Therapie. Hier stellt die neoadjuvante, primäre oder palliative Radiochemotherapie die therapeutische Alternative dar.

1.3.2 Strahlentherapie

Die Aufgabe einer Strahlentherapie ist die Zerstörung des malignen Gewebes unter größtmöglicher Schonung des gesunden Normalgewebes. Die Strahlenbehandlung bei Kopf-Hals-Tumoren gilt neben der Operation als die wichtigste und effektivste Therapieoption. In den 1980er und 1990er Jahren etablierten sich unkonventionell-fraktionierte Radiotherapiemodelle (Bourhis et al. 2006). Vor allem die Untersuchungen durch Fowler (2007) zeigten einen Vorteil der hyperfraktionierten Regime mit Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit durch eine Akzelerierung. Allerdings weisen Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich ein beschleunigtes Wachstumsverhalten von Tumorzellverbänden mit einer durch die Bestrahlung induzierten Überexpression von EGF1-Rezeptoren auf, was für ein schlechtes lokales Ansprechen auf die Strahlentherapie ursächlich gemacht wird; mit der Folge einer erneuten, schnellen lokalen oder regionären Tumorprogression (Tarnawski et al. 2003). Demzufolge werden häufig simultan zur Strahlentherapie bestimmte Zytostatika als sogenannte „Radiosensitizer“ eingesetzt. In der der Behandlung der lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Stadien hat sich daher die simultane Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie als Therapie der Wahl durchgesetzt.

1.3.2.1 Wirkungsprinzip

In der Krebstherapie nutzt man klassischerweise ionisierende Strahlen. Diese Ionen setzen in den Zellen verschiedene biochemische und biologische Reaktionen in Gang, deren Folgen zu den in den Tumorzellen erwünschten Schäden führen. Neben der unmittelbaren DNS-schädigenden Wirkung wird ein Großteil der Strahlenwirkung durch chemisch-aktive Modifikation von Wasserstoffmolekülen verursacht. Es kommt zu einem Anstieg von Peroxidase-Reaktionen, was durch die bei der Radiolyse von Wasser entstehenden Sauerstoffradikalen erklärt werden kann (Fritz-Niggli 1997). Infolge dessen werden bestimmte antioxidative Enzyme (zum Beispiel Superperoxid-dismutase, Gluthation-Reduktase, Catalase) in ihrer Aktivität vermindert, sowie die Induktion von Lipidperoxidation eingeleitet (Sadani et al. 1997, Sabitha et al. 1999). Die Energiedosis der Bestrahlung wird in der Einheit Gray (Gy) angegeben. Diese steht für die verabreichte Energie, die im Tumor beziehungsweise in einer bestimmten Gewebemasse freigesetzt wird. Die Strahlendosen der einzelnen Fraktionen (Einzeldosis, ED) summieren sich zur Gesamtdosis (GD).

1.3.2.2 Planung und Verlauf

Nach Erstellung eines Therapiekonzeptes für die perkutane Strahlentherapie erfolgt die Anfertigung einer individuellen Fixationsmaske aus einem thermoplastischen Kunststoff, mit welcher dann die Bestrahlungsplanung mit Hilfe eines Planungs-Computertomographen durchgeführt wird. Anschließend erfolgen die dreidimensionale Definition der Zielvolumina und Risikoorgane und die Berechnung der Bestrahlungstechnik und Dosisverteilung. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) als moderne Bestrahlungstechnik wird schon seit einigen Jahren an der Strahlenklinik des Benjamin-Franklin-Klinikums, Charité Berlin, angewandt. Mittels IMRT wird die Dosisverteilung an das Zielvolumen unter Schonung des Normalgewebes angepasst, um Nebenwirkungen zu reduzieren, aber auch die Therapieeffizienz zu steigern und eine höhere mögliche Dosis zu erzielen. In einer Studie an der University of California konnte bei den mit IMRT behandelten Patienten (n = 68; allerdings mit Karzinomen des Nasopharynx) im Zwei-Jahres-Follow-up eine lokale Kontrollrate von mehr als 90 % erreicht werden (Lee et al. 2009). In Abhängigkeit vom Therapiekonzept erfolgt die Bestrahlung ambulant über mehrere Wochen mit jeweils einer Fraktion (Behandlungssitzung) pro Wochentag. Sie erfolgt in erster Linie perkutan mit Linearbeschleunigern.

Nach der Bestrahlung des Tumorsitzes und des Lymphabflusses der ersten und zweiten Ordnung muss die Aufsättigung der Strahlendosis im primären Tumorsitz (Boost) erfolgen. Die Gesamtdosis im Bereich des Primärtumors und befallener Lymphknoten sollte mindestens 70 Gy betragen, im Falle einer R1-Resektion mindestens 66 Gy. Hochrisikolymphabflussgebiete sollten mit einer GD von mindestens 60 Gy, elektive Lymphabflüsse mit mindestens 50 Gy bestrahlt werden (vgl. Dt. Krebsgesellschaft 2002). Aufgrund von Beobachtungen, beispielsweise in einer Studie um Hansen et al. (1997), dass eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit durch Unterbrechungen der Therapie zu einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse führt, sollte möglichst eine Kontinuität der Therapie angestrebt werden. Nach Beendigung der Bestrahlungsserie erfolgt in den Folgejahren ambulant eine regelmäßige Kontrolluntersuchung durch Strahlentherapeuten sowie HNO-Ärzte.

1.3.2.3 Akute und späte Nebenwirkungen

Bei der Strahlentherapie unterscheidet man grundsätzlich akute Nebenwirkungen, welche bereits während der Therapie auftreten und Spätreaktionen, welche Monate bis Jahre nach Beendigung der Strahlentherapie auftreten können. Obwohl die Risiken einer modernen Bestrahlungsbehandlung geringer ausgeprägt sind als vor 10 oder 20 Jahren, bleiben die radiogenen Folgen am Normalgewebe ein großes Problem der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich und tragen wesentlich zu der schlechten Akzeptanz der Therapie bei. So stellt die durch eine radiogene Schädigung der Speicheldrüsen resultierende Mundtrockenheit (Xerostomie) eine häufig langfristige, den Patienten schwer belastende Nebenwirkung dar. Einschränkungen der Lebensqualität durch die Xerostomie zeigen sich beispielsweise durch die Unfähigkeit, bestimmte Speisen zu essen. Auch kann es während und nach Strahlentherapie zu einer reduzierten Geschmackswahrnehmung (Dysgeusie) kommen. Diese regeneriert sich allerdings in der Regel innerhalb eines halben Jahres nach Bestrahlungsende. Aufgrund der Strahlenempfindlichkeit der Speicheldrüsen bleibt die Mundtrockenheit dagegen zum Teil sehr ausgeprägt auch nach Beendigung der Bestrahlung bestehen. Häufigster Grund für Dosislimitierung oder Unterbrechung der Radiato- oder Radiochemotherapie stellt die orale Mukositis dar. Vor allem bei neutropenischen Patienten gilt die Mukositis als wichtiger Risikofaktor einer Sepsis. Die radiogene Mukositis im Bereich der Nasen- und Nasennebenhöhlen kann zur Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Geruchsdiskrimination führen; Geruchserkennung und Geruchsschwellen sind dagegen eher nicht betroffen (Hoelscher et al. 2005).

Aufgrund der während einer Bestrahlungsserie im HNO-Bereich zunehmenden Mukositis und Xerostomie und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Schluckfähigkeit bei der Mehrheit der Patienten hat sich seit 20 Jahren zur Sicherung einer adäquaten Ernährung die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) in der klinischen Routine etabliert (Fietkau et al. 1991). Die PEG, welche 1980 durch Gauderer et al. eingeführt wurde, stellt eine relativ komplikationsarme Methode zur enteralen Langzeiternährung dar.

Weitere Nebenwirkungen der Bestrahlung sind Erytheme (lokale Hautrötungen) im Bestrahlungsfeld. Auch sogenannte feuchten Epitheliolysen (Ablösungen der obersten Hautschichten) können sich ausbilden. Langfristig kann es zu Indurationen des Unterhautbindegewebes kommen mit Lymphabflussstörungen beziehungsweise bestehenden Ödemen im Bereich des bestrahlten Areals (Dietz et al 1998). Die adäquate lokale Pflege von Haut und Schleimhäuten ist essentieller Gegenstand ärztlicher und pflegerischer Betreuung während der Therapie. Für die empfohlenen Maßnahmen liegen keine randomisierten Studien vor, allerdings sind sie als gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK und DEGRO verabschiedet worden (www.dgzmk.de).

Die Bestrahlung des Ohres oberhalb von 30 Gy kann zur Entstehung einer akuten serösen Otitis media mit Ohrgeräusch und Paukenerguss führen, bei höheren Dosen sind chronische Verläufe möglich. Oberhalb von 50 Gy kann es auch zu Schädigungen des Hörnervs kommen, was unter anderem auf die vermehrte Bildung von freien Radikalen zurückgeführt wird (Herrmann et al. 2006). Prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen sind nicht bekannt.

Zur Minderung des Risikos einer infizierten Osteoradionekrose (IORN) besteht präradiotherapeutisch die Indikation zur Entfernung prognostisch fragwürdiger Zähne sowie zu einer gründlichen Sanierung der verbleibenden Bezahnung mit Entfernung aller Beläge unter unbedingter Vermeidung von Gewebeläsion (lt. Grötz: DGZMK-Stellungnahme 2002).

1.3.3 Chemotherapie mit Platinderivaten

Bei der Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kommen als begleitende Chemotherapeutika neben den Platinderivaten (Benier et al 2005; Cooper et al. 2004) auch Mitomycin C (Christiansen et al 2004), 5-Fluorouracil (Fietkau et al. 2006) und die Gruppe der Taxane (Worden et al. 2006) zur Anwendung.

Zusätzlich können auch sogenannte Co-Chemotherapeutika verabreicht werden. So hat sich die Verbindung Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) als günstig erwiesen (Fietkau et al. 1991, Merlano et al. 1996). In einer First-line Studie konnte bei Patienten mit metastasierten oder rezidivierten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich durch die zusätzliche Gabe des Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab die Wirkung der Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin und 5-FU vor allem hinsichtlich des medianen Überlebensvorteils von 7,4 auf 10,1 Monate signifikant verbessert werden (Vermorken et al. 2008). Im Folgenden soll der Schwerpunkt auf die platinhaltigen Zytostatika gelegt werden, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch zur Anwendung kamen.

1.3.3.1 Pharmakokinetik und Wirkungsweise

Platinkomplexe hemmen die Vermehrung der DNS und die zelleigene Reparaturmechanismen. In den sechziger Jahren wurde durch Zufall die zytostatische Wirkung von *cis*-Diammin(dichloro)platin(II) (Cisplatin, DDP) von B. Rosenberg (1985) entdeckt. Cisplatin besteht aus einem planarem Komplex mit einem zentralen Platinatom, das von zwei Chloroliganden und zwei Aminliganden in der *cis*-Position umgeben ist. Zur Aktivierung der Verbindung erfolgt intrazellulär der Austausch der Chloroliganden durch Wasser in Form sogenannter Aqualiganden.

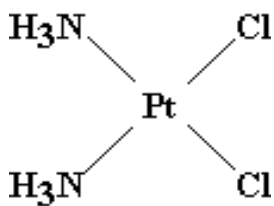


Abbildung 2: Strukturformel von Cisplatin

Der Aufbau von Carboplatin (*cis*-Diamin-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II) als Platinderivat der 2. Generation ist im Wesentlichen denen des Cisplatins sehr ähnlich, allerdings sind die zwei Chloridliganden durch einen Dicarboxycyclobutanring ersetzt. Unterschiede zeigen sich auch in den pharmakologischen Eigenschaften und den Nebenwirkungen.

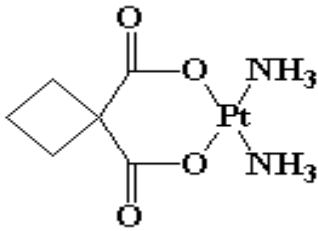


Abbildung 3: Strukturformel von Carboplatin

Cisplatin und Carboplatin werden als intravenöse Injektion in Form einer wässrigen, salzhaltigen Lösung verabreicht. Ungefähr die Hälfte des Platins bindet an Serumproteine (z.B. Albumin), der Rest verteilt sich auf verschiedene Gewebe, in hohen Konzentrationen vor allem in Niere, Leber, Gonaden, Milz, Prostata, Blase, Pankreas, Muskulatur und Nebennieren, in niedrigen Konzentrationen auch im Gehirn und im Liquor cerebrospinalis. Aufgrund seiner Neutralität diffundiert das Cisplatin-Molekül passiv in das Zytoplasma und bindet, bedingt durch die hohe Nukleophilie des Aqua-Cisplatin-Komplexes, bevorzugt mit dem N7-Atom von Guanin und Adenin an die DNS unter Bildung zytotoxischer Veränderungen. So entstehen sogenannte Intrastrang-Quervernetzungen innerhalb eines DNS-Stranges und zwischen benachbarten DNS-Strängen. Desweiteren wirkt Cisplatin durch Auflösung von Punktmutationen sowie durch Inhibition der DNS-Reparatur-Mechanismen.

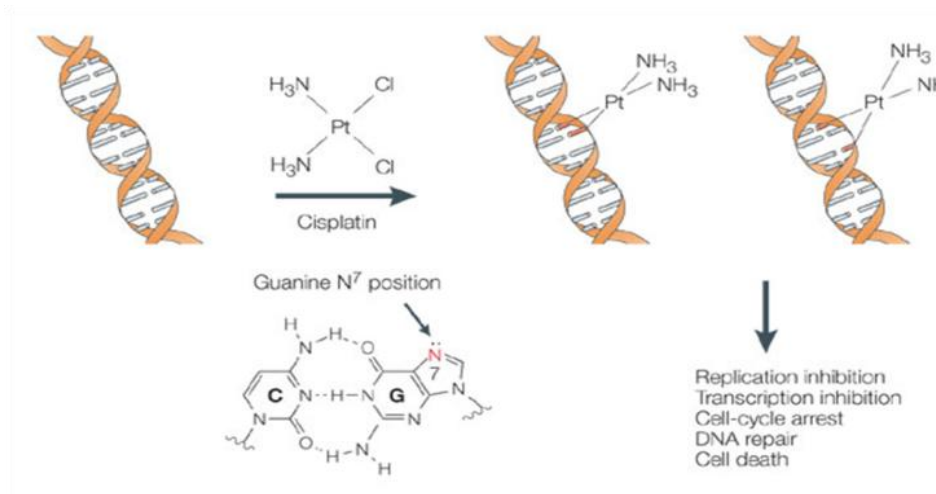


Abbildung 4: Cisplatin-DNS-Intrastrang-Quervernetzung
(Quelle: Nature Reviews Drug Discovery 4 (2005))

Die Wirkweise von Carboplatin ist ähnlich der von Cisplatin; ebenso wie Cisplatin führt Carboplatin zu kovalenten Bindungen der DNS und damit zur Hemmung der Replikation mit der Folge von Strangabbrüchen und Absterben der Zelle. Allerdings erfolgt die Umwandlung in die aktive Form und somit auch der Wirkungseintritt beim Carboplatin deutlich langsamer als beim Cisplatin, so dass die Substanz weniger aktiv ist.

Mittels dieser Wirkungsprinzipien kommt es zur Anschaltung des programmierten Zelltodes, vor allem in schnell-teilenden Zellen. Wie andere Chemotherapeutika wirken die Platinkomplexe Cisplatin und Carboplatin in dieser Weise nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf gesundes Gewebe, was mit teilweise stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen verbunden ist.

1.3.3.2 Indikationen und Dosierungen

Cisplatin ist seit seiner Zulassung im Jahre 1979 Standardtherapeutikum bei Hoden-, Ovarial-, Urothel- und Lungenkarzinomen sowie bei Tumoren im Hals-Kopf-Bereich (Heim 1993). Auch bei Sarkomen, Non-Hodgkin-Lymphomen, Schilddrüsenkarzinomen, Mesotheliomen sowie bei Karzinomen unklarer Genese wird Cisplatin verwendet (Stahlmann et al. 2000). Im Rahmen der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im fortgeschrittenem Stadium gilt Cisplatin Carboplatin hinsichtlich des Überlebens als überlegen (Zietemann et al. 2006). Auch bei der Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gilt Cisplatin hinsichtlich des Überlebens als Mittel der Wahl in der Kombination mit der Strahlentherapie (Rades et al. 2011). Seit 1983 ist Cisplatin das umsatzstärkste Zytostatikum in den USA; die Präparate erreichten bisher kumulierte Umsätze von über 100 Millionen \$ und Heilungserfolge bei etwa 30.000 Patienten pro Jahr (Kaim et al. 1995).

Bei Niereninsuffizienz wird häufig Carboplatin als Chemotherapeutikum der Wahl aufgrund seiner geringer ausgeprägten nephrotoxischen Eigenschaften anstelle von Cisplatin eingesetzt. Des Weiteren gilt Carboplatin bei der Behandlung des Semioms im Stadium I laut einer Studie von der St. Bartholomew's und London School of Medicine als genauso effektiv wie eine dreiwöchige Bestrahlungstherapie bei geringerer Toxizität (Oliver et al. 2005). Auch beim Ovarialkarzinom konnte die Monotherapie mit Carboplatin im Vergleich zur Kombitherapie mit Cisplatin / Paclitaxel hinsichtlich der Tolerabilität Vorteile zeigen (Sandercock et al. 2002).

Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie besteht die derzeit leitlinienkonforme Dosierung für Cisplatin aus 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (mg/m² KOF), jeweils einmal täglich

an den Tagen 1, 22, und 43 der Radiotherapie. Aufgrund der eingeschränkten Tolerabilität dieses Schemas sind abgewandte Dosiskonzepte häufig. Eine retrospektive Analyse von vier cisplatinbasierten Chemotherapien bei der simultanen Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ergab, dass die Applikation von zwei Kursen Cisplatin zu 20 mg/m² hinsichtlich der toxizitätsbedingten Therapiepausierung am besten toleriert wurde (Rades et al. 2011). In der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Campus Benjamin Franklin Klinikum wird jeweils in der ersten und fünften Therapiewoche simultan 20 mg/m²/d jeweils an den Tagen eins bis fünf appliziert.

Zur Abschätzung der Dosierung von Carboplatin hat sich bis zu einer Ziel-AUC von etwa 8 mg/mL die Formel von Calvert etabliert (Calvert et al. 1989):

$$\text{Dosis Carboplatin (mg)} = \text{Carboplatin-Ziel-AUC (mg/mL/min)} \times (\text{GFR} + 25)(\text{mL/mg})$$

AUC: ‚Area under the curve‘ ((Masse/Volumen) x Zeit);
 GFR: Glomeruläre Filtrationsrate (mL/min)

Die Angabe nach AUC (**A**rea **U**nder the **C**urve) bezieht sich auf die graphische Darstellung der Konzentration eines Pharmakons im Blut in Bezug auf seinen zeitlichen Verlauf. Beispielsweise bei der Therapie des Semioms Stadium I wird ein AUC- Richtwert von 7 gewählt, bei der Therapie des Ovarialkarzinoms ist eine Dosierung mit einem AUC-Wert von 4 beziehungsweise 5 üblich. Die Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit der folgenden Formel (nach Cockcroft und Gault) wird vorausgesetzt:

$$\text{Kreatinin- Clearance (mL/min)} = \frac{\text{Urinvolumen} \times \text{Urin-Kreatinin}}{1440 \times \text{Serum - Kreatinin}}$$

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich mit einer Kreatinin-Clearance kleiner 80 mL/min wird die Gabe von Carboplatin, dosiert nach einer AUC von 6, empfohlen. Die Zieldosis wird verteilt auf jeweils fünf Tage (Tag 1 bis 5 in Woche 1 und 5 der Bestrahlung) verabreicht bis zu einer Gesamtdosis von maximal 145 mg/Tag.

1.3.3.3 Neben- und Wechselwirkungen

Die Eliminierung von Cisplatin erfolgt überwiegend renal, weswegen die dosisabhängige, kumulative Nephrotoxizität die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung darstellt (Kintzel 2001). Daher sollte bei bestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 50 mL/min) Cisplatin nicht verabreicht werden (O'Dwyer et al. 2000). Die Membranschädigung an der Niere wird durch Bindung und Inaktivierung von Glutathion als wichtiges Antioxidans hervorgerufen beziehungsweise durch die nun vermehrt vorkommenden freien Radikale. Cisplatin kann dabei zu einem reversiblen akuten Nierenversagen mit verminderter Kreatinin-Clearance sowie zu einem dauerhaften tubulären Schaden führen (David 2006).

Infolge einer Platinderivat-Therapie besteht auch die Gefahr einer dosisabhängigen, kumulativen Myelosuppression. Dabei treten Leuko-, Thrombozytopenie und Anämie in Erscheinung mit der Folge erhöhter Infektanfälligkeit, Blutungsneigung und allgemeiner Schwäche. Die Myelotoxizität ist vor allem bei Carboplatin dosislimitierend. Zwei bis drei Wochen nach Carboplatin-Applikation ist der Nadir der Thrombozyten und Leukozyten erreicht; eine Erholung des Blutbildes kann bis zu sechs Wochen andauern.

Weitere dosisabhängige, kumulativ toxische Wirkungen von Cisplatin sind periphere Neuropathien mit Parästhesien, Krämpfen und Verlust motorischer Funktionen. Es gibt Hinweise darauf, dass bivalente Platin-DNS-Addukte unter anderem über die Blockierung der Transkription zur Schädigung cochleärer Zellen führen könnten (Thomas et al. 2005). Die möglichen Folgen sind Hochtönverlust (durchschnittlicher Hörverlust von 20 bis 70 Dezibel in einem Frequenzbereich von 6000 bis 8000 Herz) und Tinnitus.

Cisplatin gehört zu den stark emetogen wirksamen Zytostatika. Dieses kann jedoch gemäß den Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) oft gut mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z.B. Ondansetron) nebst Kortikosteroiden eingeschränkt werden (Kris et al. 2006, Roila et al. 2006).

Auch bei Carboplatin sind Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Erbrechen bedeutende unerwünschte Nebenwirkungen, allerdings sind sie schwächer ausgeprägt als bei Cisplatin, weswegen Carboplatin häufig bei Kontraindikationen für Cisplatin eingesetzt wird.

Durch eine Schädigung der Schleimhäute kann es während der Anwendung von Platinkomplexen zu Entzündungen der Mundschleimhaut kommen, aufgrund einer Schädigung der Haarwurzeln zu Haarausfall, schlechterer Wundheilung, spröder und trockener Haut. Dieses gehört allerdings zu den seltenen Nebenwirkungen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Induktion von Zweittumoren und gentoxische Wirkungen.

Ungünstige Faktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen und Therapiebeeinflussungen zum Beispiel für Entwicklung einer schweren Myelotoxizität können vorausgegangene chemotherapeutische oder strahlentherapeutische Behandlungen, höheres Alter, Einschränkung der Nierenfunktion und ein schlechter Allgemeinzustand sein.

Tabelle 3 zeigt die wichtigsten Nebenwirkungen und toxischen Effekte einer Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin im Vergleich.

Tabelle 3: Nebenwirkungsspektren und Toxizitäten platinhaltiger Zytostatika

Platin-derivat	Nebenwirkung / Toxizität										
	Übelkeit / Erbrechen	Nephrotoxizität	Neurotoxizität	Ototoxizität	Myelosuppression	Elektrolytstörungen	Alopezie	Hepatotoxizität	Kardiale Toxizität	Pulmonale Toxizität	Allergische Reaktion
Cisplatin	+++	+++	++	++	+++	++	(+)	(+)	(+)	0	+
Carboplatin	++	+	+	+	++	+	++	(+)	(+)	0	++
+++ sehr häufig, ++ häufig, + selten, (+) sehr selten, 0 wahrscheinlich nicht vorhanden											

(Quelle: modifiziert nach ‚Im Focus Onkologie‘ 6/2007 (S.55))

Kontraindiziert ist die Gabe von Cis- oder Carboplatin bei Allergien gegen Platinderivate allgemein sowie schwerer Knochenmarksinsuffizienz.

Des Weiteren wird von gemeinsamer Verabreichung Cis- oder Carboplatins mit anderen potentiell nephro- oder ototoxischen Medikamenten, zum Beispiel Aminoglykosid-Antibiotika oder Schleifendiuretika, abgeraten, weil die gehör- und nierenschädigende Wirkungen von Platinderivaten verstärkt werden kann (www.gelbe-liste.de). Im Verlauf der Anwendung von Cisplatin kann es zu Wirkstoffresistenzen kommen (Holler et al. 1993; Bruhn et al. 1990; Chu et al. 1994). Dabei werden verschiedene Mechanismen der Resistenzentwicklung diskutiert, unter anderen die Veränderungen des transmembranen Transports von Cisplatin (Waud 1987) oder auch die Deaktivierung von Cisplatin durch intrazelluläre Thiole wie Glutathion oder Metallothionein (Osby et al. 2006). Studien ergaben, dass simultaner Nikotinabusus die Wirkung von Cisplatin nachhaltig vermindern kann, indem die cisplatin-gesteuerte Apoptose inhibiert wird (Onoda et al. 2001, Dasgupta et al. 2006).

1.3.4 Simultan kombinierte Radiochemotherapie

Die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie verfolgt den Ansatz, Radioresistenzen zu überwinden sowie eine akzelerierte Repopulierung von Tumorzellen zu verhindern. Auch hat sich im Falle des fortgeschrittenen, inoperablen Tumors die kombinierte Radiochemotherapie als Standardtherapie etabliert, um durch eine chirurgische Behandlung hervorgerufene entstellende Resektionen und Organdysfunktionen zu vermeiden (Vikram et al. 1984).

Die Chemotherapie kann als sogenannte Induktionschemotherapie vor der definitiven Radio(chemo)therapie beziehungsweise der Operation erfolgen oder gleichzeitig mit der kurativen Strahlentherapie als sogenannte simultane Radiochemotherapie verabreicht werden. Zu diesen beiden Möglichkeiten liegen umfangreiche Studienergebnisse vor. Mit dem Konzept einer Induktionschemotherapie, bestehend aus (2 bis 4 Zyklen) Cisplatin, 5-FU (5-Fluorouracil) und Docetaxel gefolgt von einer konventionell fraktionierten Bestrahlung, konnten in den in den Studien von Vermorken et al. und Posner et al. initiale Remissionsraten von bis zu 80 % erreicht werden (Posner et al. 2007, Vermorken et al. 2007). Auch Hitt et al. legten in ihrer Studie (2009) dar, dass die sequentielle Therapie (ICT gefolgt von RCT) gegenüber der alleinigen RCT eine signifikante Verlängerung des tumorfreien Überlebens aufweist, bei allerdings hoher Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen.

In der Behandlung ausgedehnter Hypo- und Oropharynx-Tumoren der Stadien III und IV haben sich infolge jahrzehntelanger intensiver Studien insbesondere die definitiven radiochemotherapeutischen Behandlungsregime etabliert. So zeigte eine Metaanalyse über 63 randomisierten prospektiven Studien, welche zwischen 1965 und 1993 publiziert wurden, einen absoluten Überlebensvorteil bei einer kombinierten Therapie aus Chemotherapeutikum und Bestrahlung von etwa 8 % gegen eine alleinige Strahlentherapie (Pignon et al. 2000).

Auch hinsichtlich der lokalen Kontrolle profitieren Patienten von der simultanen Radiochemotherapie. In einer Studie an der Berliner Charité mit 384 Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom der Kopf-Hals-Region waren nach 10 Jahren circa 40 % der kombiniert behandelten Patienten ohne Tumorrezidiv im Vergleich zu den nur bestrahlten Patienten, bei denen 29 % lokal tumorfrei waren (Budach et al. 2005).

Vor allem Cisplatin hat sich als Mittel der Wahl in der Kombination zur Strahlentherapie erfolgreich etablieren können. So konnte beispielsweise in einer amerikanischen Studie, in der Cisplatin als Radiosensitizer in der Therapie fortgeschrittener Tumoren im HNO-Bereich eingesetzt wurde, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 53 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 32 % erreicht werden (Chougule et al. 1994).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Viele Studien beschäftigen sich mit Einflussfaktoren für ein gutes oder schlechtes Therapieansprechen und somit mit einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Malignomen der Kopf-Hals-Region. Man unterscheidet dabei Risikofaktoren, die das Entstehen eines Tumors begünstigen und Prognose-Faktoren für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Trotz intensiver Studien sind die derzeit verwendeten radiochemotherapeutischen Standards noch immer mit einer relevanten akuten Toxizität und sogar Morbidität infolge des Behandlungsschemas verbunden (El Sayed et al. 1996, Munro 1995, Pignon et al. 2000). Die Patienten müssen zum Teil schwere akute und chronische Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Oft sind mit der Therapie langfristige Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden, zum Beispiel durch eine ausgeprägte Xerostomie. Durch die simultane Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie können in Folge der synergistischen Toxizität gravierendere Nebenwirkungen entstehen. So kann eine bestrahlungsassoziierte akute Mukositis bei gleichzeitig vorliegender chemotherapieassoziiierter Leukozytopenie beispielsweise zu einer Superinfektion führen. Das optimale radiochemotherapeutische Behandlungsregiment in der Therapie des fortgeschrittenen Malignoms im Kopf-Hals-Bereich ist demnach noch immer Gegenstand aktueller Studien und Diskussionen, wobei es bislang allerdings nur wenige die Verträglichkeit untersuchende, vergleichende Studien gibt. In der vorliegenden Promotionsarbeit soll daher vergleichend die Toleranz von Cisplatin und Carboplatin im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie von HNO-Tumoren untersucht werden. Im Hinblick auf ähnliche rahmengebende Ausgangsbedingungen hinsichtlich Alter, Allgemeinzustand, Tumorprogredienz und Vortherapie soll analysiert werden, inwiefern weitere Faktoren Einfluss auf die Verträglichkeit und Effizienz der Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region ausüben.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Datengewinnung und statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden patientencharakteristische und erkrankungsspezifische Daten von Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich retrospektiv erhoben, welche im Zeitraum von 1995 bis 2008 mit einer kombinierten Radiochemotherapie in der Strahlenklinik des Benjamin Franklins, Berlin-Steglitz, behandelt worden waren. In die Analysen wurden alle Patienten mit primär diagnostiziertem Karzinom der HNO-Region im fortgeschrittenen Stadium eingeschlossen, die entweder Cisplatin oder Carboplatin erhalten hatten.

Als Zielgrößen wurden die Verträglichkeit des jeweils applizierten Zytostatikums sowie die Überlebenszeiten untersucht. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS® Version 18.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, 2005). Die deskriptive Auswertung wurde in Form von Häufigkeitszählungen und Kreuztabellen vorgenommen. Für die bivariate Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (beziehungsweise bei Stichproben mit weniger als 20 Fällen Verwendung des Fisher-Exakt-Tests) sowie die Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test angewandt (Backhaus et al. 2006). Zur Korrelationsbestimmung von quantitativen Faktoren wie der erhobenen Laborparameter oder auch von Gewichtsangaben wurde der Test nach Spearman verwendet. Alle Tests erfolgten zweiseitig auf einem α -Niveau von 5 %. Somit wird ein Vergleich zwischen zwei Stichproben als signifikant gewertet, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Zufallsbefund kleiner oder gleich 5 % ist ($p \leq 0,05$). Bei einem p-Wert von größer als 0,05 bestand ein nicht signifikanter Zusammenhang beziehungsweise ein Unterschied zwischen den Variablen.

Die selektierten Daten der Patienten wurden zunächst nach nachstehend definierten Kriterien sortiert.

2.2 Patientencharakteristika

2.2.1 Alter und Geschlecht, Sozialanamnese

Für jeden Patienten wurden das jeweilige Geschlecht sowie das Alter zum Zeitpunkt der klinischen Erstdiagnose erfasst. Bezüglich der Sozialanamnese wurde unterschieden zwischen alleine lebend, Familie und Lebensgemeinschaft.

Dabei wurde der Schwerpunkt auf den aktuellen Wohnstatus gelegt, wobei Familie das Zusammenleben mit Kindern und/oder Ehepartner darstellt, bei fehlendem häuslichen Kontakt zu Familie, Ehepartner und/oder Kindern erfolgte die Einteilung nach ‚alleine lebend‘. Der Status bei häuslichem Kontakt zu außer-familiären Personen wurde als ‚Lebensgemeinschaft‘ gewertet.

Es wurde die bis zum Zeitpunkt der Diagnose ausgeübte Tätigkeit erfasst. Dabei erfolgte die Differenzierung zwischen Rentner, Arbeitslosigkeit und Berufstätigkeit. Eine aktuelle Krankschreibung wurde unabhängig von der Dauer als Berufstätigkeit gewertet.

2.2.2 Nikotin- und Alkoholkonsum

Der Nikotinabusus wurde anhand der Formel zur Berechnung der sogenannten ‚package years (py)‘ berechnet:

package-years (py) =

$$\frac{\text{Anzahl Zigaretten pro Tag} \times \text{Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde}}{20 \text{ (pauschale Anzahl an Zigaretten in einer Packung)}}$$

In Fällen, wo aus der Aktenlage infolge Ermangelung der Angaben über Zeitraum oder Zigarettenanzahl die Formel zur Errechnung der package years nicht angewendet werden konnte, wurden die jeweiligen Angaben lediglich im Sinne einer positiven Nikotinanamnese gewertet. Bezüglich des Rauchverhaltens während der Therapie beziehungsweise des stationären Aufenthaltes wurde zwischen der Nikotinabstinenz und einem reduzierten Nikotinkonsum unterschieden.

Ein seltener Alkoholabusus wurde in der vorliegenden Arbeit als das Verhalten eines Nicht-Alkoholikers gewertet. Der Alkoholabusus erfolgt selten in großen Mengen bei niedriger Toleranzschwelle und seltenem Kontrollverlust. Nach der ICD-10 müssen drei oder mehr von sechs Kriterien (unter anderem verminderte Kontrollfähigkeit, körperliches Entzugssyndrom, Nachweis einer Toleranz) mindestens einen Monat lang gleichzeitig vorhanden sein, um die Diagnose eines Abhängigkeitssyndroms (F10.2) stellen zu können (Dilling et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde vorausgesetzt, dass die klinische Einschätzung eines regelmäßigen Alkoholkonsums durch den behandelnden Arzt entsprechend dieser Kriterien erfolgte. Als abstinent galt das Verhalten des Alkohol-entwöhnten Alkoholikers.

2.2.3 Körpermassen-Index und peritherapeutischer Gewichtsverlust

Der Körpermassenindex (body-mass-index, BMI) wurde zu Beginn und zum Abschluss der Therapie bestimmt. Der BMI wird nach der folgenden Formel berechnet und, wie in Tabelle 4 ausgeführt, klassifiziert. Dabei gibt *Masse* das Körpergewicht in Kilogramm (kg) und *Größe* die Körpergröße in Metern (m) an.

$$\text{Körpermassenindex (BMI)} = \text{Masse} / \text{Größe}^2$$

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation (Erwachsene)

Klassifikation	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	> 25
Prä-Adipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40

(Quelle: gemäß WHO 2004)

2.2.4 Vor- und Nebenerkrankungen

Folgende Vorerkrankungen wurden als potentielle Risikofaktoren erfasst: Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonus sowie kardiovaskuläre Ereignisse. Des Weiteren wurde besonderes Augenmerk auf die prätherapeutische Nierenfunktion sowie das akustische Wahrnehmungsvermögen gelegt. Objektivierend erfolgte die Erfassung mittels labortechnischer Bestimmung des prätherapeutischen Kreatinin-Wertes sowie eines Tonaudiogramms.

2.3 Primärtumor

Statistisch erfasst wurden Patienten mit histologisch gesicherten Primärtumor des Hypopharynx, Oropharynx, Larynx, der Mundhöhle sowie Patienten mit dem CUP-Syndrom (Carcinoma with unknown primary). Entsprechend der anatomischen Definition wurden Tumoren der Zunge als Mundhöhlentumore, Tumoren des Zungengrundes sowie der Tonsillen dagegen als Oropharynx-Karzinome definiert. Bei der Ausdehnung des Tumors auf mehrere Etagen wurden die Hauptlokalisierungen im Sinne einer mehretagigen Tumorausbreitungen berücksichtigt. Patienten mit Rezidivtumoren sowie Sekundärtumoren im HNO-Bereich mit strahlentherapeutischer Vorbehandlung waren aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen.

2.3.1 Erstsymptome

Anhand von Patientenangaben in der Anamnese wurden die zur Diagnose führenden Symptome und Beschreibungen von subjektiven und funktionellen Beeinträchtigungen gesammelt. Des Weiteren wurde anhand von Patientenangaben der Zeitraum (in Monaten) zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zum entscheidenden Arztbesuch bezüglich der Abklärung dieser Symptome beziehungsweise zum Diagnosezeitpunkt erfasst. Als Datum der Erstdiagnose wurde das Datum des ersten, zur Diagnose wegweisenden, pathologisch-histologisch Gutachterschreibens verwendet.

2.3.2 Tumorstadien, TNM

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind 2005). Die Angaben ergaben sich aus der prätherapeutischen Diagnostik und dem zur Diagnose führenden pathologisch-histologischen Gutachten nach Tumorbiopsie (c clinical) beziehungsweise postoperativer Aufarbeitung (p). Tabelle 5 stellt eine zusammengefasste Übersicht der gängigen TNM-Klassifikation der verschiedenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches dar (nach Wittekind 2005).

Tabelle 5: TNM-Klassifikation maligner Kopf-Hals-Tumore.

Tumorausbreitung T	Definition
T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, aber < 4 cm
T3	Tumor > 4 cm und / oder Fixation des Hemilarynx
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
Lymphknoten N	Definition
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung
Nx	Beurteilung nicht möglich
Metastasierung M	Definition
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Metastasen vorliegend
Mx	Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden

(Quelle: nach Wittekind 2005)

Der Grad der Differenzierung erlaubt eine Aussage über den Malignitätsgrad des Tumors. Die Erfassung des Differenzierungsgrades von Plattenkarzinomen erfolgte nach den klassischen zytomorphologischen Kriterien aus dem zur Diagnose führenden pathologisch-histologischen Gutachten infolge einer Tumorbiopsie beziehungsweise postoperativen Aufarbeitung. Die folgende Definition der G-Kategorien wird bei Tumoren aller Kopf-Hals-Regionen (außer Schilddrüse und malignes Melanom) angewandt.

Tabelle 6: Klassifizierung des Differenzierungsgrads (Grading G)

Grading	Definition
G1	gut differenziert; low grade
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	nicht differenziert, anaplastische Zellen; high grade
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

(Quelle: nach Wittekind 2005)

Entsprechend der TNM-Klassifizierung ist eine Stadieneinteilung nach der UICC (American Joint Committee on Cancer, Wittekind et al. 2005) üblich, welche die Tumorkonstellationen in unterschiedliche prognostische Gruppen zusammenfasst (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Stadien-Einteilung der Tumore im Kopf-Hals-Bereich nach der UICC 2005

Stadien	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0/1	M0
	T1 - 4	N2	M0
IVB	T1 - 4	N3	M0
IVC	T1 - 4	N0-3	M1

(Quelle: UICC, Wittekind et al. 2005)

2.4 Therapie

2.4.1 Tumorresektion

Bezüglich der prätherapeutisch erfolgten chirurgischen Eingriffe differenziert man hinsichtlich der erfolgten Tumorresektion und der Inoperabilität des Tumors beziehungsweise dem Verzicht auf die Operation des Tumors aufgrund des Wunsches des Patienten. Es wurde nicht unterschieden zwischen Tumorresektion und Neck dissection. Das Datum der Operation beziehungsweise der Neck dissection wurde festgehalten; bei mehrfachen operativen Eingriffen im HNO-Bereich galt das letzte Datum. Augenmerk galt auch der Erfassung der zeitlichen Differenz (in Tagen) zwischen dem operativen Eingriff und der radiotherapeutischen Intervention. Des Weiteren wurde erfasst, ob eine Nachresektion erforderlich war und ob es Komplikationen im Operationsverlauf beziehungsweise in unmittelbarem Zusammenhang damit gab.

Der Resektions-Status R beschreibt den Tumorbefund am Resektionsrand des Biopsats. Die Angabe der Einschätzung des Resektionsstadiums ergab sich aus dem postoperativen pathologisch-histologischen Gutachten.

Tabelle 8: Grad der erfolgten Tumorresektion R

Resektion	Definition
R0	Resektion in sano
R1	Mikroskopischer Resttumor
R2	Makroskopischer Resttumor
Rx	Keine Beurteilung möglich

(Quelle: nach Wittekind 2005)

2.4.2 Strahlentherapie

2.4.2.1 Planung und Verlauf der Strahlentherapie

Die Werte der Einzeldosis und nominellen Gesamtdosis wurden dem Bestrahlungsprotokoll entnommen. Zu der Bestrahlungsvorbereitung gehört die Festlegung einer individuellen, reproduzierbaren und stabilen Patientenlagerung. Alle Patienten erhielten nach konformaler dreidimensionaler Rechnerplanung mit Definition der Zielvolumina und Risikoorgane im Bestrahlungsfeld sowie der optimalen Dosisverteilung eine perkutane Bestrahlung unter Maskenfixation. Zu der technischen Ausstattung der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, gehören drei Linearbeschleuniger der Firma Varian, die mit Multi-Leaf-Kollimatoren und Elektronischem Portal Imaging ausgestattet sind. Alle Systeme für die externe Strahlentherapie erlauben die dreidimensionale Behandlungsplanung. Das CTV (Clinical target volume) wurde entsprechend der Konsensusempfehlungen der EORTC und RTOG definiert. Das Zielvolumen beinhaltete das Primärtumorknotenlager und histologisch befallene Lymphknoten, sowie elektive Lymphabflüsse. Bei der postoperativen Bestrahlung wurden das ehemalige Tumorbett und alle befallenen Lymphabflusswege mit einer Gesamtdosis von 64 Gy (32 x 2,0 Gy) bestrahlt, im Fall einer inkompletten Resektion lag hier die Gesamtdosis bei 68 Gy. Elektive Lymphabflüsse erhielten eine Gesamtdosis von 54 Gy (27 x 2,0 Gy). Inoperable oder primär bestrahlte Patienten (definitive Bestrahlung) erhielten für die makroskopischen Tumorbefunde (Primärtumor und befallene Lymphknoten) eine Gesamtdosis von 70,0 bis 72,0 Gy (35/36 Bestrahlungsfractionen). Die Tabellen 9 und 10 geben stellen die Dosierungsschemata der postoperativen sowie der primären Radiotherapie dar.

Tabelle 9: Dosierungsschema der postoperativen Radiotherapie (adjuvant)

Bestrahlungsfeld	Gesamtdosis		
	R0	R1	R2
Primärtumorsitz	64 Gy	68 Gy	70 / 72 Gy
LK-Metastasen (pN+)	64 Gy	68	70 / 72* Gy
elektive Lymphabflüsse (cN0 oder pN0)	54 Gy		

* supraclavikulär max. 66 Gy

Tabelle 10: Dosierungsschema der primären Radiotherapie (definitiv)

Bestrahlungsfeld	Gesamtdosis [Gy]
Primärtumor und befallene Lymphknoten	70 - 72
Angrenzende LK-Regionen (cN0)	64
Elektive LK-Regionen (cN0)	54

Eine kontinuierliche Radiotherapie wurde nach Möglichkeit angestrebt. Die Behandlung erfolgte typischerweise an fünf Tagen der Woche über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Täglich erfolgte innerhalb einer sogenannten Bestrahlungssitzung (Fraktion) aus mehreren Richtungen nacheinander die Bestrahlung mit der Dauer von etwa 10 Minuten. Jede behandlungsabhängige Therapieunterbrechung wurde so kurz wie möglich gehalten. Es wurde festgehalten, ob die Therapie plangemäß begonnen und ohne größere Unterbrechungen durchgeführt wurde oder ob ein Abbruch der Bestrahlung notwendig war. Es wurde stets das zuletzt eingetretene Ereignis festgehalten. Die Angaben erfolgten, soweit ersichtlich, inklusive Angabe eines Grundes sowie dem entsprechenden Datum des Therapie-Abbruches.

Prätherapeutisch wurde die Indikation zur Entfernung prognostisch fragwürdiger Zähne geprüft beziehungsweise der Zahnstatus einer gründlichen Sanierung der verbleibenden Bezahnung unterworfen. Zur Vermeidung einer Prothesendruckstelle gilt allgemein unter der Bestrahlung eine Prothesenkarenz. Vor Beginn der Therapie wurden polyneuropathische Veränderungen sowie eventuell vorbestehende Hörminderungen ausgeschlossen. Alle Patienten wurden vor Beginn der Therapie aufgeklärt und gegebenenfalls angeleitet zur professionellen Mundpflege. Dazu gehörte beispielsweise die Pflege des bestrahlten Areals mit Panthenol-Lösungen oder Lotio alba oder dem bakterizid wirkenden Pyoktanin. Es erfolgte zudem die Anleitung zur mehrfach täglichen Spülung mittels Salbeitee sowie dem Trinken kohlenensäurehaltigen Wassers.

2.4.3 Chemotherapie mit Platinderivaten

Patienten bis zum 65. Lebensjahr erhielten simultan zur Bestrahlung als Chemotherapeutikum erster Wahl Cisplatin. Bei einer Kreatinin-Clearance von kleiner als 80 mL/min beziehungsweise einer Kreatinin-Konzentration von größer als 1,2 mg/dL resultierte üblicherweise eine Gabe von Carboplatin. Einige Patienten mit Kontraindikationen gegen das Therapeutikum der Wahl entscheiden sich häufig dennoch für dieses und wurden mit in die Auswertung einbezogen. Das jeweilige gewählte Therapiemodell wurde den Chemotherapie-Protokollen entnommen. Dabei wurden jeweils das Datum des jeweils ersten Zyklustages sowie die Absolutdosis in mg/d pro Zyklus festgehalten. Im Falle eines nicht planmäßigen Verlaufes der Chemotherapie wurde die jeweilige Beeinflussung des Therapieablaufes vermerkt (Abbruch, Pausierung, Veränderung Therapeutika-Dosis, -medikament, Änderung Therapiebeginn). Kam es zu mehreren Veränderungen eines Therapieverlaufes, so wurde auch hier das jeweils zuletzt eingetretene Ereignis berücksichtigt. Vor Beginn der Chemotherapie erfolgte die Erhebung folgender Daten und Werte: Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Kreatinin- Clearance, GOT, GPT, γ -GT, ChE sowie ein aktuelles EKG; vor der ersten Cisplatin-Gabe zusätzlich ein Tonaudiogramm. Regelmäßig wurden labortechnisch das Blutbild sowie Kreatinin, Elektrolyte und Magnesium- Konzentration bestimmt. Während der Chemotherapie erfolgten einmal täglich eine Blutdruck- und Puls-Messung sowie eine Gewichtskontrolle.

2.4.3.1 Cisplatin-Applikation

Die Ermittlung der individuellen Cisplatin-Tagesdosis erfolgte in Bezug auf die Körperoberfläche, welche anhand folgender Formel (Gehan-George-Formel) errechnet wurde:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0.0235 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0.42246} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0.51456}$$

Folgender Zeitplan wurde bei der Cisplatin- Gabe eingehalten:

1. 500 mL NaCl 0,9 % + ½ Amp. Magnorbin 20 % (über 30 min)
2. 8 mg Fortecortin i.v., 1 Ampulle Tavegil i.v., 1 Amp. Vergentan i.v.;250, 1 Amp. ml Osmofundin (über 30 min)
3. 500 mL NaCl 0,9 % + ½ Amp. Magnorbin 20% (über 30 min)
4. 20 mg/m²-KOF Cisplatin in 500 mL NaCl 0,9% (über 60 min)
5. 1000 mL Glucose 5 % + 20 mval KCl

Der zweite Zyklus erfolgte ebenfalls nach dem oben genannten Modus in der fünften Bestrahlungswoche.

2.4.3.2 Carboplatin-Applikation

Der Ziel-AUC-Wert für die Carboplatin-Dosis lag bei 6 mg/mL pro min, diese Menge wird üblicherweise auf fünf Tage verteilt. Die Berechnung der Tagesdosis resultierte in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance, welche nach folgender Formel (Jaffé-Methode) bestimmt wurde:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Kreatinin im Urin} \times 24\text{h} - \text{Urin-Volumen}}{\text{Kreatinin im Serum} \times 1440 \text{ min}}$$

$$\text{Tagesdosis in mg} = 1,2 \times (\text{Kreatinin-Clearance in mL/min} + 25)$$

Daraus ergibt sich die in Tabelle 11 vereinfachend dargestellte Carboplatin-Dosierung.

Tabelle 11: Carboplatin-Dosierungsschema nach AUC 6 in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance

Kreatinin-Clearance	Absolute Tagesdosis
<i>mL/min</i>	<i>mg</i>
30 - 40	70
40 - 50	85
50 - 60	95
60 - 70	110
70 - 80	120
80 - 90	130
90 - 100	145
100 - 110	145
≥ 110	145

Die Carboplatin-Applikation erfolgte in 500 mL 5 %tiger Glucose-Lösung über 60 Minuten von Tag eins bis fünf in der ersten Behandlungswoche sowie in der fünften Woche. Zusätzlich wird jeweils dreimal täglich eine Tablette Vergentan[®] (Alizapridhydrochlorid) als Antiemetikum verabreicht. Abbildung 5 zeigt ein klassisches Therapieschema am Beispiel der adjuvanten Radiochemotherapie bei Tumoren im HNO-Bereich.

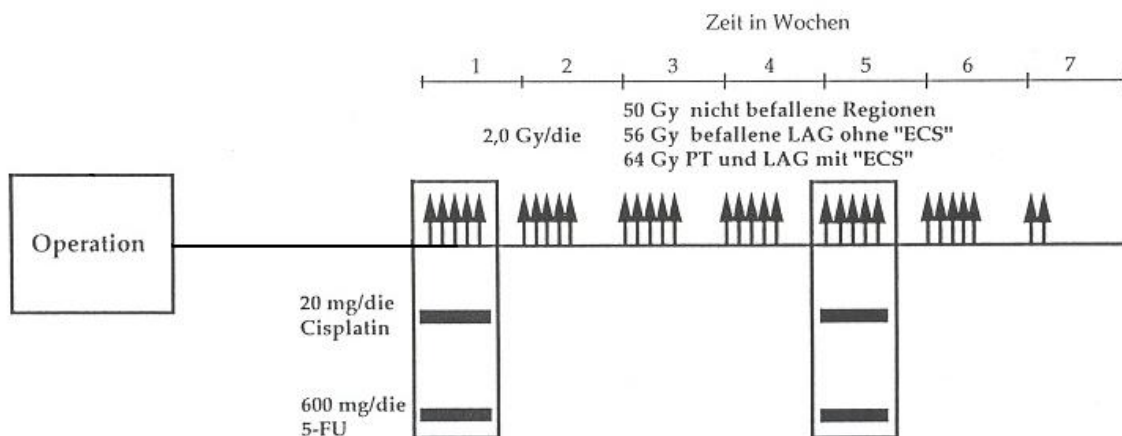


Abbildung 5: Therapieschema für die adjuvante Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

(Quelle: nach Fietkau et al. 2006: tägliche Bestrahlung (2 Gy/d; 5x/Woche); in der ersten und fünften Woche (Tag 1 bis 5) der Bestrahlung Cisplatin (20 mg/m² KOF), hier mir 5-FU, alternativ Carboplatin. Gy: Gray; LAG: Lymphabflussgebiet; ECS: extracapslar Extension).

2.4.4 Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie

2.4.4.1 Klassifizierungen der Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden üblicherweise nach der Klassifikation der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) erfasst. Nebenwirkungen der Spätphase werden nach LENT-SOMA-Kriterien (**L**ate **E**ffects on **N**ormal **T**issues-**S**ubjective **O**bjective **M**anagement **A**nalysis) erfasst beziehungsweise dokumentiert (Seegenschmiedt 1998).

Es wurden vor allem die akuten Effekte in ihrer maximalen Ausprägung während der Bestrahlung und in den ersten posttherapeutischen Wochen festgehalten. Einige akute Effekte wie zum Beispiel Foetor ex or wurden als eher gering die körperliche Funktion und Aktivität beeinträchtigend gewertet und daher nur festgehalten, wenn sie in besonderer Intensität auftraten beziehungsweise vom Patienten als sehr störend wahrgenommen wurden.

Als chronische beziehungsweise späte Nebenwirkungen sind Therapiefolgen ab dem 91. Tag nach Therapie definiert (Perez et Brady, 1993). Zur Erfassung der radiogenen Nebenwirkungen wurden die bestehenden Befunde sowie deren Beeinträchtigungsgrade in den strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchungen registriert. Soweit aus den erfassten Daten deutlich, erfolgte die Differenzierung der wichtigsten Strahlentherapie Nebenwirkungen in Anlehnung an die CTC-Kriterien (siehe Tabelle 12). Bei den CTC-Kriterien (**C**ommon **T**oxicity **C**riteria) handelt es sich um eine systematische Erfassung der Nebenwirkungen in Schweregraden (Trotti et al. 2003).

Tabelle 12: Klassifikation der akuten radiogenen Nebenwirkungen innerhalb des Gastrointestinaltraktes

	Grad I = gering / leicht	Grad II = mäßig / deutlich	Grad III = stark / ausgeprägt	Grad IV = lebensbedrohlich
Mukositis (RTOG)	Geringes Enanthem, Beläge, Schmerz, keine Therapie nötig	Fleckige, serosanguinöse Mukositis oder Schmerzen ohne Narkotikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration oder Narkotika zur Schmerzbehandlung nötig	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung nötig
Xerostomie (RTOG)	Geringe Mundtrockenheit zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit; Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrockenheit; flüssige Nahrung nötig	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung / PEG
Dysphagie	Symptomatisch, aber Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	Eingeschränkte orale Nahrungsaufnahme, pürierte Kost	Orale Nahrungsaufnahme nicht ausreichend, Ernährung über Sonde oder i.v.	Lebensgefährliche Konsequenzen, z.B. Obstruktion, Ulzera,...
Erythem	Leichtes Erythem, trockene Desquamation	Deutliches Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen, mäßiges Ödem	Konfluierende feuchte Epitheliolysen, Blutungen bei geringem Trauma	Nekrosen, Ulzerationen, signifikante spontane Blutungen
Dysgeusie	Geschmacksveränderungen ohne Veränderung der Nahrungsaufnahme	Änderung der Nahrungsaufnahme wg. Geschmacksveränderung, schlechter Geschmack bis Geschmacksverlust		

(Quelle: modifiziert nach CTC 3.0, Zusammenstellung von Seegenschmiedt MH, Haase W, Schnabel K, Müller RP /Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“).

2.4.4.2 Klassifizierungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie

Als typische Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Cisplatin gelten Nephrotoxizität, Myelotoxizität, Neurotoxizität sowie Symptome des Gastrointestinaltraktes wie Nausea und Erbrechen.

Bedingt durch die Myelotoxizität werden häufig Leukopenien, Thrombozytopenien und Anämien unter der Chemotherapie beobachtet. Typischerweise ist nach zwei bis drei Wochen Cis- oder Carboplatin-Applikation der Nadir der Thrombozyten und Leukozyten erreicht; eine Erholung des Blutbildes kann bis zu sechs Wochen andauern. In der vorliegenden Arbeit wurden die hämatologischen Werte inklusive des Datums der Blutabnahme jeweils zu Beginn der Therapie sowie im Verlauf anhand der Protokolle der stationären Aufenthalte und der strahlentherapeutischen Nachsorgen analysiert. Folgende Referenzwerte lagen dabei der Auswertung zugrunde (Tabelle 13):

Tabelle 13: Referenzbereiche der Laborwerte

Laborparameter	Referenzwerte (erwachsen, männlich)	Einheit
Leukozyten	4 - 10	/nL
Thrombozyten	130 - 400	/nL
Hämoglobin	13,5 - 17,5	g/dL

(Quelle: festgelegt durch die Laboratorien des Charité Klinikum Benjamin-Franklin, Berlin. (nL = Nanoliter = 1 Milliardstel (10^{-9}) Liter)

Für die erhobenen Laborparameter wurde neben dem entsprechenden Datum der Nadir beziehungsweise der Maximalwert im Verlauf der Therapie beziehungsweise in der Nachsorge festgehalten. Die Bewertung erfolgte nach den Common Toxicity Criteria (CTC), welche in der folgenden Tabelle 14 dargestellt ist.

Tabelle 14: Klassifikation der myelotoxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie nach CTC

Laborparameter	Grad 0 = keine	Grad I = gering / leicht	Grad II = mäßig / deutlich	Grad III = stark / ausgeprägt	Grad IV = lebensbedroh lich
Hämoglobin [g/dL]	> 14,0	10,0 - 13,9	8,0 - 9,9	6,5 - 7,9	< 6,5
Leukozyten [$\times 10^9/L$]	> 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Thrombozyten [$\times 10^9/L$]	> 150,0	75,0 - 149,9	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0

(Quelle: modifiziert nach CTC 3.0, Zusammenstellung von Seegenschmiedt MH, Haase W, Schnabel K, Müller RP /Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“ (1995)).

Erfasst wurden auch weitere laborchemische Parameter außerhalb der durch die Laboratorien des Charité Klinikum Benjamin-Franklin, Berlin, festgelegten Referenzbereiche.

Symptome der Nephrotoxizität sind im Allgemeinen Hyperurikämie, Kreatinin-Erhöhung und Magnesiumverlust. In der vorliegenden Arbeit wurde vornehmlich der Kreatininwert zur Einschätzung der Nierenfunktion verwendet. Falls notwendig, erfolgte die Umrechnung nach folgendem Schema:

Umrechnung:	
$\mu\text{mol/L} \times 0,113$	mg/dL
mg/dL $\times 88,4$	$\mu\text{mol/L}$

Auch die in Tabelle 15 dargestellten Referenzwerte für Kreatinin entsprechen den durch die Laboratorien des Charité Klinikum Benjamin-Franklin, Berlin festgelegten Werten und lagen der Einschätzung der Nierenfunktion zu Grunde.

Tabelle 15: Referenzwerte von Kreatinin (mg/dL)

Altersgruppe	Referenzbereich Kreatinin	
	männlich	weiblich
<i>Jahre</i>	<i>mg/dL</i>	
≤ 70	≤ 1.4	≤ 1.2
70 - 79	≤ 1.7	≤ 1.4
≥ 79	≤ 1.9	
80 - 89		≤ 1.5

(Quelle: Salive et al., Age Aging 1995; 24: 142, Thomas L. "Labor und Diagnose", 5. Auflage)

Ototoxizität mit Tinnitus und Hochtonschwerhörigkeit sowie Sehstörungen werden häufig bei Cisplatin-Gabe beobachtet. Die subjektive frequenzabhängige Hörempfindlichkeit sollte in einem prä- und posttherapeutisch angefertigten Tonaudiogramm festgestellt und in einem genormten Formular eingetragen werden. Dabei ist auf der horizontalen Achse die jeweilige Tonhöhe (Frequenz in Hertz) angegeben, die senkrechte Achse gibt die Lautstärke in Dezibel an, bei der die Hörschwelle liegt. Des Weiteren kann es zu peripheren Neuropathien kommen, wenn mehrere Zyklen Cisplatin verabreicht wurden. Daher wurden im Therapieverlauf auftretende Sensibilitätsstörung oder Paresen im Sinne von peripheren Neuropathien in Abhängigkeit von der Lokalisation (Arm/Schulter oder Bein/Fuss) erfasst. Besonderes Augenmerk galt auch vorkommenden thromboembolischen Ereignissen.

Auch typische Beschwerden infolge von Nebenwirkungen der Therapie wie Störungen innerhalb des Verdauungstraktes (rezidivierendes Erbrechen, Schwindel, Diarrhö, Obstipation, unklarer Abdominalschmerz etc.) oder ödematöse Einlagerungen wurden festgehalten.

2.4.5 Supportivtherapie

Bei Schmerzen wurden die Patienten mit Metamidazol- oder Tramadol-Tropfen behandelt. Bei starken Schmerzen innerhalb der Mundhöhle standen fentanylhaltige Lutschpastillen oder Spülungen (0,5 - 1 mg auf 50 mL Dexpanthenol/ 1 Pipette) zur Verfügung. Bei Bedarf erfolgte die Einstellung der Schmerzmedikation mit Fentanyl-Pflastern oder Morphinderivaten entsprechend des nachfolgend in Tabelle 16 dargestellten WHO-Stufenschemas.

Tabelle 16: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie

Schmerzstufe	Therapie
1	Nicht-Opioide ± Adjuvant
2	leichtes Opioide ± Nicht-Opioide ± Adjuvant
3	starkes Opioide ± Nicht-Opioide ± Adjuvant

(Quelle: WHO 1996)

Bei lokal begrenzter Soorinfektion wurden tägliche Spülungen mit Amphotericin B Lösung (4 - 8 x 1 Pipette zu 1 mL) durchgeführt. Bei ausgeprägtem oralem Soorbefall dagegen wurden Fluconazol (50 – 100 mg/d per os oder intravenös) oder Itraconazol (2x 100 - 200 mg/d per os) verabreicht.

In dieser Arbeit wurden die Medikamente analysiert, welche im Verlauf des stationären Aufenthaltes sowie zum Zeitpunkt der Entlassung dem Patienten verabreicht wurden. Hauptaugenmerk lag dabei auf der zusätzlichen Einnahme von Analgetika sowie Antiemetika und Antibiotika. Die Standard-Antibiose bei der PEG-Anlage besteht aus 2 x 2 g eines Cefotaxims über 3 Tage. Eine prophylaktische antiemetische Therapie wurde standardisiert mit Zofran sowie Paspertin, Vergentan und/oder Fortecortin durchgeführt. Erfasst wurden auch erforderliche intravenöse Substitutionen (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate, G-CSF-Granulozyten-stimulierende Faktoren, Sonstiges) zur Sicherung der Stabilität des Allgemeinzustandes.

2.5 PEG und Klassifizierungen der Komplikationen der PEG

Die Mehrheit der Patienten erhielt bereits vor Beginn der Radiochemotherapie eine prophylaktische PEG-Anlage zur Aufrechterhaltung der Ernährung mittels hochkalorischer Flüssignahrung (z.B. Nutriven, Clinutren). Die Anlage eines Tracheostomas erfolgte in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation beziehungsweise ist häufig indiziert, wenn tumorbedingt eine Verlegung der Atemwege zu erwarten oder gegeben ist.

Es wurde das jeweilige Datum des Eingriffes festgehalten sowie eventuelle Komplikationen während und nach der Anlage. Zudem wurde erfasst, ob die Komplikationen eine chirurgische Intervention (PEG-Neuanlage, Halteplattenkorrektur etc.) erforderlich machten oder intensivmedizinische Interventionen (i.v.-Antibiose, stationäre Kontrolle, spezielle Substitutionen etc.) indizierten.

Zur Erfassung der Komplikationen beziehungsweise des höchsten erreichten Schweregrades von Komplikationen der PEG-Sonde fand folgende Graduierung Verwendung. Die Einteilung in fünf Schweregrade wurde in Anlehnung an das aktuelle CTC-Schemata sowie langzeitlichen Patienten-Beobachtungen und Auswertungen von Wunddokumentationsbögen vorgenommen und ist nachfolgend in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Definierte Schweregrade der Komplikationen unter perkutaner Gastrostomie (PEG)

Schweregrad				
	GI-Blutung	Ileus	Infektion	Schmerzen
I	mild, keine Intervention erforderlich	asymptomatisch (nur radiologisch)		mild, keine Funktionsbeeinträchtigung
II	symptomatisch, medizinische Intervention oder geringe Kauterisierung indiziert	symptomatisch, beeinträchtigte gastrointestinale Funktion, i.v. Flüssigkeit < 24h	lokalisiert, leichte Rötung und Schmerzen um Einstichstelle, lokale Intervention ausreichend	moderat, Schmerzen oder Analgetika beeinträchtigen die Funktion aber nicht die tägliche Aktivität
III	Transfusion, interventionelle Radiologie, endoskopische oder operative Intervention indiziert	symptomatisch, schwer beeinträchtigende gastrointestinale Funktion, i.v. Flüssigkeit < 24h, komplette parenterale Ernährung	i.v. Antibiose indiziert und/oder radiologische oder chirurgische Intervention indiziert	stark, Schmerzen oder Analgetika beeinträchtigen die Funktion und die tägliche Aktivität
IV	lebensgefährliche Konsequenzen, schwerwiegende Notfallintervention erforderlich	lebensgefährliche Konsequenzen	Lebensgefahr (septischer Schock m. Hypotension, Azidose, Nekrose)	keine ADL (activities of daily living) möglich
V	Tod			

2.6 Allgemeiner Verlauf der Therapie

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt es auch, Auffälligkeiten im Verlauf der Therapie zu beobachten, welche nicht eindeutig einer Nebenwirkung von Strahlen- oder Chemotherapie zugeordnet werden können. So wurde beispielsweise das Auftreten von Infektionen sowie von thromboembolischen Ereignissen beobachtet. Im Falle einer Infektion während der stationären Aufenthalte wurden die nachgewiesenen Erreger dokumentiert. Auch auffällige Laborwerte ausserhalb der Referenzbereiche wurden festgehalten. Dazu gehörten erhöhte Leberfunktionswerte (γ -GT, AST, ALT, Bilirubin, Harnsäure, Quick u.a.) sowie erhöhte Entzündungsparameter (CRP). Es wurde die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes in Tagen festgehalten. Die Erfassung der Anzahl stationärer Tage insgesamt erfolgte anhand der Zeitraum-Angaben in Arztbriefen sowie der dokumentierten Aufenthalte im entsprechenden Therapie-Zeitraum in den Stationsakten. Diese mussten teilweise im Zentralarchiv des Klinikums Benjamin-Franklin, Charité Berlin, bestellt werden, wobei als Zeitraum eine Spanne von bis zu vier Monaten um den Therapiezeitraum gewählt wurde. Alle dokumentierten Aufenthalte auf der Station der Strahlentherapie (Station 16 A) wurden angefordert. Mögliche ambulante Aufenthalte, die nicht in den untersuchten Dokumentationen erwähnt wurden, konnten somit nicht berücksichtigt werden, wodurch einige Konsultationen und Begleitbehandlungen der Patienten nicht berücksichtigt werden konnten.

2.6.1 Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)

Die Einschätzung des Allgemeinzustandes wurde zum Zeitpunkt der Diagnose sowie am Tag der Entlassung vorgenommen. Dabei wurde das Bewertungssystem nach Karnofsky zugrunde gelegt (Karnofsky et Burchenal 1949). In dieser numerischen Erhebung wird jedem Patienten auf einer linearen Skala ein Prozentwert zwischen 0 (Tod) und 100 (normale Aktivität) zugeordnet, um eine Aussage über den Gesamtzustand des Patienten zu erhalten sowie Fähigkeiten im alltäglichen Leben beziehungsweise mögliche Einschränkungen zusammenfassend einzuschätzen. In Ermangelung an eindeutig protokollierten Definitionen des Allgemeinzustandes in den Patientenakten, erfolgte die subjektive Einschätzung durch die Autorin anhand der deskriptiven Daten in Korrelation zum Ausmaß der ersichtlichen Nebenwirkungen und therapiebedingten Beeinträchtigungen sowie der Vorerkrankungen des Einzelnen. So wurde eine Beschreibung als „reduzierter Allgemeinzustand“ in Ermangelung weiterer Erläuterungen anhand der Karnofsky-Skala mit 40 bis 50 %, eine Beschreibung als „mäßiger Allgemeinzustand“ mit 70 bis 80 % bewertet.

Allgemein wird dem Beginn der onkologischen Therapie ein Allgemeinzustand des Patienten von mindestens 70 % vorausgesetzt. Nachfolgend ist in Tabelle 18 die zugrunde gelegte Klassifizierung des Allgemeinzustandes nach Karnofsky dargestellt.

Tabelle 18: Klassifikation des Allgemeinzustandes nach Karnofsky

Karnofsky-Index [%]	Beschreibung
100	Keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, kaum/geringe Krankheitssymptome
80	mit Anstrengung normale Leistungsfähigkeit, deutliche Krankheitssymptome
70	Noch selbstversorgend, Normale Aktivität / Arbeit nicht möglich
60	Mit einiger Hilfestellung selbstständig in den meisten Bereichen
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, nicht dauernd bettlägerig, häufig krankpflegerische und ärztliche Betreuung in Anspruch genommen
40	Patient ist bettlägerig, braucht qualifizierte Pflege
30	Patient ist schwerkrank, Hospitalisierung notwendig
20	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und intensivmedizinische Maßnahmen notwendig
10	Patient ist moribund, körperlicher Verfall/Krankheit schreitet unaufhaltsam fort
0	Patient ist tot

(Quelle: modifiziert nach Karnofsky & Burchenal 1949)

2.7 Ereignisanalyse / Gesamtüberleben

Es wurde der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchung ausgewertet. Dabei entsprach das Datum dem der letzten ärztlichen Vorstellung oder dem einer zuletzt vermerkten posttherapeutischen stationären Einweisung. Die Erfassung des Allgemeinzustandes erfolgte in Form des Karnofsky-Scores unter den Gesichtspunkten der am meisten subjektiv und objektiv beeinträchtigenden Spätfolgen der kombinierten Radiochemotherapie. Auch diese wurden, sowie möglich und aus den Daten ersichtlich, nach dem jeweiligen Schweregrad (siehe oben) gegliedert. Festgehalten wurde die sogenannte Follow-Up-Zeit, hier definiert als zeitliche Differenz zwischen der ersten Therapieeinheit (Datum der ersten Bestrahlungseinheit beziehungsweise, bei adjuvant therapierten Patienten, Datum der histologischen Befundmitteilung) und dem Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchung. Im Falle des Versterbens des Patienten wurden der Todeszeitpunkt, Tumorursache (tumorbedingt, nicht-tumorbedingt) sowie der Zeitabstand zur letzten Therapieeinheit festgehalten.

2.8 Einflussfaktoren auf das Tumorstadium, Therapieverlauf und Gesamtüberleben

Verschiedene Faktoren aus dem vorgeschriebenen Kollektiv wurden bezüglich ihres potentiellen Einfluss auf das Tumorstadium zum Diagnosebeginn analysiert. Berücksichtigt wurden dabei die allgemeinen Patientencharakteristika wie Alter, aber auch soziale Hintergründe und typische Risikofaktoren für das Entstehen maligner Prozesse im HNO-Bereich.

Des Weiteren wurden Einflussfaktoren auf den Verlauf der Therapie, den Allgemeinzustand des Patienten und/oder auf die Dauer des stationären Aufenthalts untersucht. Auch wurden ausgewählte Faktoren bezüglich ihres potentiell statistisch signifikanten Einflusses auf das therapeutische Endergebnis unter Berücksichtigung des Gesamtüberlebens der Patienten statistisch analysiert.

3 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit stellen sich neben der Geschlechterzugehörigkeit, Sozialanamnese und dem Alter weitere demographische Angaben sowie tumor- und therapieassoziierte Daten als prognostisch relevant dar. Im Folgenden sollen nun die Häufigkeiten der einzelnen Parameter bei den untersuchten 113 Patienten aufgeführt werden.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alter und Geschlecht

Der vorliegenden statistischen Auswertung lagen die Daten von 113 Patienten zugrunde. Der Zeitraum der Erfassung erstreckt sich von 1995 bis 2008.

26,5 % der behandelten Patienten waren Frauen, 73,5 % Männer. Das Geschlechterverhältnis lag dementsprechend bei 2,8 Männern zu 1 Frau. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung variierte zwischen 38 und 76 Jahren (mittleres Alter $59,7 \pm 7,77$ Jahre).

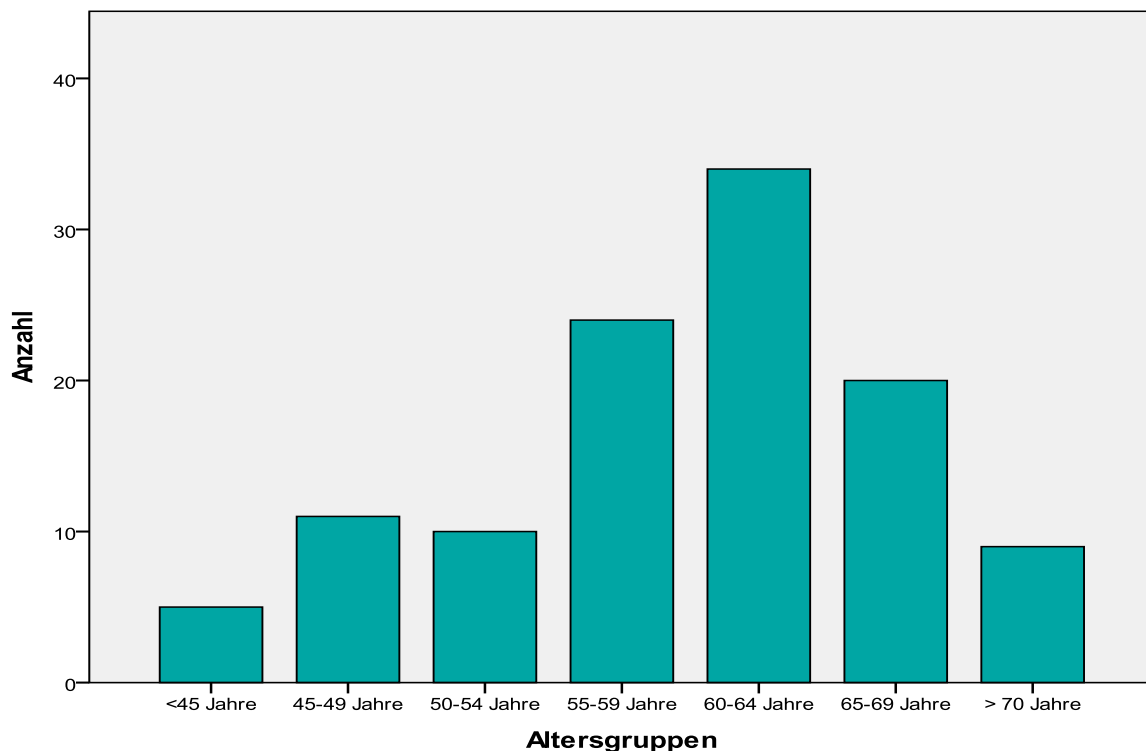


Abbildung 6: Darstellung der Altersgruppenverteilung des Patientenkollektives

3.1.2 Sozialanamnese

61,8 % der Patienten waren Rentner, einem Beruf gingen 27 % der Patienten nach, 11,2 % waren arbeitslos. Bei 24 Patienten (21,2 %) war kein Berufsstand den Unterlagen zu entnehmen.

53,3 % der Patienten konnten auf ein familiäres Umfeld zurückgreifen, 34,4 % dagegen lebten alleine. 12,2 % der Patienten gaben an, in einer Lebensgemeinschaft zu leben. Von 23 Patienten (20,4 %) waren diesbezüglich keine Angaben den Akten zu entnehmen.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Anzahl
<i>Geschlecht</i>	<i>n (%)</i>
männlich	83 (73,5)
weiblich	30 (26,5)
<i>Sozialanamnese</i>	
Rentner	55 (48,7)
berufstätig	24 (21,2)
arbeitslos	10 (8,8)
keine Angaben	24 (21,2)
Familie	48 (42,5)
Lebensgemeinschaft	11 (9,7)
alleine lebend	31 (27,4)
keine Angaben	23 (20,4)
Gesamtanzahl N	113 (100)

3.2.3 Nikotin- und Alkoholabusus

83,2 % des untersuchten Patientenkollektives wiesen eine positive Nikotinanamnese auf, 8,0 % der Patienten hatten anamnestisch einen Nikotinabusus verneint. Bei zehn Patienten (8,8 %) waren keine Angaben zum Nikotinabusus gemacht worden. Der durchschnittliche Nikotinabusus, gewertet als ‚package-years‘ (py) variierte zwischen 10 und 160 py (Mittelwert $49,6 \pm 27,48$ py). 29,2 % der Patienten mit positiver Nikotinanamnese hatten ihren Rauchkonsum während der Therapie eingestellt, 3,5 % der Patienten rauchten zumindest weniger. 58,4 % der Patienten wiesen eine langjährige positive Anamnese bezüglich übermäßigen Alkoholkonsums auf. Bei 19 Patienten (16,8 %) konnte die Alkoholanamnese nicht eindeutig erhoben werden. Mit 24,8 % konsumierten weniger als ein Drittel der Patienten selten oder nie Alkohol.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung des Nikotin- und/oder Alkoholabusus im Patientenkollektiv (Anamnese)

Nikotin- und Alkoholkonsum	Anzahl
<i>Nikotinkonsum</i>	<i>n (%)</i>
positive Nikotinanamnese	94 (83,2)
negative Nikotinanamnese	9 (8,0)
keine Angaben	10 (8,8)
Nikotinverzicht während Therapie	33 (29,2)
kein Nikotinverzicht	27 (23,9)
reduzierter Nikotinkonsum während Therapie	4 (3,5)
keine Angaben	49 (43,4)
<i>Alkoholkonsum</i>	
positive Alkoholanamnese	66 (58,4)
seltener Alkoholkonsum	25 (22,1)
kein Alkoholkonsum	3 (2,7)
keine Angaben	19 (16,8)
Gesamtanzahl N	113 (100)

Ein regelmäßiger Nikotin- als auch Alkoholabusus wurde bei 31,9 % der Patienten anamnestisch erfasst. 25,7 % der Patienten gaben einen regelmäßigen Nikotinabusus bei derzeitiger Alkoholabstinenz an. Bei 21 Patienten (18,6 %) konnte die Nikotin- und/oder Alkoholanamnese nicht erfasst werden. Ein Patient (0,9 %) konsumierte nach eigenen Angaben nur Alkohol, 16,8 % der Patienten rauchten, verneinten jedoch einen regelmäßigen Alkoholkonsum, 6,2 % der Patienten gaben an, weder Alkohol- noch Nikotin regelmäßig zu konsumieren.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung des kombinierten Nikotin- und/oder Alkoholabusus im Patientenkollektiv (Kombination)

Nikotin- und Alkoholkonsum	Anzahl
<i>Nikotin- + Alkoholkonsum</i>	
regelmäßiger Nikotin- + Alkoholkonsum	36 (31,9)
regelmäßiger Nikotinkonsum, trockener Alkoholiker	29 (25,7)
nur Nikotinkonsum	19 (16,8)
nur Alkohol	1 (0,9)
kein Alkohol, kein Nikotin	7 (6,2)
keine Angaben	21 (18,6)
Gesamtanzahl N	113 (100)

3.1.4 Vor- und Nebenerkrankungen

Folgende Nebenerkrankungen waren zu Beginn der Therapie vorbekannt: arterieller Hypertonus (31 %), Diabetes mellitus (12,4 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (20,4 %; z.B. KHK, Thrombose in Anamnese, Herzinfarkt, Bypass-OP), Hyperlipidämie (9,7 %). Bei einem Patient war bereits eine Laryngektomie erfolgt, allerdings 21 Jahre zuvor, sodass der neue Tumor nicht als Rezidiv gewertet wurde. Tabelle 22 fasst die analysierten Vor- und Nebenerkrankungen der Patienten des Kollektivs zusammen.

Tabelle 22: Relevante Vor- und Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv

Vor- und Nebenerkrankungen	Anzahl (N = 113)
	<i>n (%)</i>
kardiovaskuläre	23 (20,4)
HNO-Bereich	26 (23)
art. Hypertonus	35 (31)
Diabetes mell.	14 (12,4)
Hyperlipidämie	11 (9,7)

3.1.5 Körpermassen-Index (body mass index, BMI)

Der BMI konnte bei 66 Patienten prätherapeutisch und bei 55 Patienten posttherapeutisch erfasst werden. Zwischen dem prä- und dem posttherapeutischem BMI bestand im Durchschnitt eine Differenz von 1,57. Wie nachfolgend in Tabelle 23 zusammenfassend dargestellt, lag der BMI minimal bei einem Wert von 18 prätherapeutisch beziehungsweise 17 posttherapeutisch. Maximal wurde ein BMI-Wert von 37,6 prätherapeutisch und 34,5 posttherapeutisch gemessen.

Tabelle 23: Deskriptive Darstellung der prä- und posttherapeutischen Körpermassen-Indices

BMI	Anzahl n	Mittelwert ± Standartabweichung	Minimum	Maximum
BMI prätherapeutisch	66	24,0 ± 3,92	18	38
BMI posttherapeutisch	55	22,5 ± 3,34	17	35

3.2 Primärtumor

3.2.1 Frühsymptome

Bei 49,6 % der 113 erfassten Patienten wurden als häufigste Frühsymptome zunehmende oder anhaltende Schluckbeschwerden angegeben. Eine „Schwellung“ beziehungsweise palpable Raumforderung im Halsbereich oder ein Ulcus in der Mundhöhle als Erstsymptomatik gaben 39,8 % der Patienten an. In 24,8 % der Fälle führte eine Dysphonie wie beispielsweise anhaltende Heiserkeit zum Arztbesuch beziehungsweise zur Diagnose. Bei 23 % der Patienten gingen die Schluckbeschwerden mit Schmerzen einher. Ein Globusgefühl lag bei 11,5 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt vor; 7,1 % der Patienten wurden mit Atemnot vorstellig. Bei 7,1 % zeigten sich erste Tumorsymptome durch einen deutlichen Gewichtsverlust von minimal 1,5 und maximal 25 Kilogramm Körpergewicht innerhalb der letzten Monate. Anamnestischer Nachtschweiß wurde bei zwei Patienten (1,8 %) dokumentiert. Relativ seltene Frühsymptome waren Trismus, sowie jeweils einmal vorkommende Frühsymptome wie blutiger Speichel, Hämoptoe, Schnarchen, anfallartiges Verschlucken, Appetitverlust, Schulterschmerzen, Foetor ex ore sowie Leukoplakie. Ein makroskopischer Tumornachweis erfolgte jeweils einmal im Rahmen einer Notfalltracheotomie, beim Wechsel einer Stimmbandprothese sowie als Zufallsbefund eines Zahnarztes.

Alle genannten Symptome traten vielfach auch kombiniert auf. Bei vier Patienten waren keine Angaben zu den Frühsymptomen gemacht worden.

Folgende Tabelle 24 gibt eine Übersicht über die Tumor-Frühsymptome im Patientenkollektiv.

Tabelle 24: Frühsymptome im Patientenkollektiv

Erstsymptome	Anzahl (N = 113)
	<i>n (%)</i>
Dysphagie	56 (49,6)
palpable RF, Ulcus	45 (39,8)
Odynophagie	26 (23,0)
Dysphonie	28 (24,8)
Globusgefühl	13 (11,5)
Dyspnoe	8 (7,1)
Gewichtsverlust	8 (7,1)
Trismus	4 (4,5)
Nachtschweiß	2 (1,8)
fehlende Angaben	4 (3,5)

3.2.2 Tumorlokalisation

Von den 113 Patienten war der Primärtumor initial bei 75,2 % auf einen anatomischen Unterbezirk beschränkt. Bei 15 % lag ein Zwei-Etagen-, bei 8 % lag ein Drei-Etagen-Tumor und bei einem Patienten (0,9 %) ein Vier-Etagen-Tumor vor. Mit 28,3 % ging der Tumor am häufigsten vom Oropharynx aus, bei 15 % vom Hypopharynx und bei jeweils 14,2 % der Patienten manifestierte sich der Tumor im Larynx beziehungsweise in der Mundhöhle. Ein Patient (0,9 %) wurde aufgrund von Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Carcinoma of unknown primary) behandelt, ein weiterer mit einem Tumor des Gehörgangs. Bei zwei Patienten (1,8 %) lag initial ein Kieferhöhlenkarzinom vor.

Tabelle 25 zeigt die Primärtumorlokalisationen im analysierten Patientenkollektiv.

Tabelle 25: Darstellung der Primärtumorlokalisation im Patientenkollektiv

Tumorlokalisation	Anzahl
<i>Tumorlokalisation (solitär)</i>	<i>n (%)</i>
Oropharynx	32 (28,3)
Hypopharynx	17 (15,0)
Larynx	16 (14,2)
Mundhöhle	16 (14,2)
CUP	1 (0,9)
Gehörgang	1 (0,9)
Kieferhöhle	2 (1,8)
<i>Tumorlokalisation (mehretagig)</i>	
Hypopharynx-Larynx	4 (3,5)
Oropharynx-Hypopharynx	10 (8,8)
Oropharynx-Mundhöhle	3 (2,7)
Oropharynx-Hypopharynx-Larynx	8 (7,1)
Oropharynx-Hypopharynx-Mundhöhle	1 (0,9)
Epipharynx-Oropharynx-Hypopharynx	1 (0,9)
Epipharynx-Oropharynx-Hypopharynx-Larynx	1 (0,9)
Gesamtanzahl N	113 (100)

3.2.3 Tumor-Klassifizierung, Tumorstadien

Mit 69,9 % lag bei einem Großteil der Patienten ein lokal fortgeschrittener Primärtumor T3 / T4 vor. Bei 23,0 % der Patienten lag ein T2-, bei 4,4 % ein T1-Tumorstadium vor, bei zwei Patienten (1,8 %) konnte keine Zuordnung zum T-Stadium erfolgen (Tx). Bei einem Patient (0,9 %) war der Tumorstatus nicht eindeutig den Akten zu entnehmen.

15,9 % der Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt keinen Befall der regionalen Lymphknoten (N0) auf und bei 11,5 % bestand ein N1-Lymphknotenstatus. In zwei Fällen entsprach die Lymphknotenmetastasierung dem Stadium N2a, bei 31,9 % der Patienten dem Stadium N2b und bei 23,9 % der Patienten war ein Lymphknotenbefall des Stadiums N2c diagnostiziert worden. Bei zwei Patienten (1,8 %) war keine weitere Differenzierung des Lymphknotenstatus erfolgt (N2). 7,1 % der Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt einen Lymphknotenbefall im Stadium N3, bei 4,4 % der Patienten war der Lymphknotenstatus nicht genauer differenziert worden (Nx). Bei zwei Patienten (1,8 %) konnte kein eindeutiger Lymphknotenstatus den Akten entnommen werden.

Prätherapeutisch waren bei 2,7 % der Patienten bereits Fernmetastasen entsprechend eines M1-Status nachweisbar. Bei 85,8 % der Patienten lagen keine Fernmetastasen (M0) vor, während bei 10,6 % der Patienten kein eindeutiger Metastasierungsstatus erhoben werden konnte (Mx). Bei einem Patienten (0,9 %) war der Metastasierungsstatus nicht eindeutig den Akten zu entnehmen.

Tabelle 26 stellt eine Zusammenfassung der TNM-Klassifizierung im Patientenkollektiv dar.

Tabelle 26: TNM-Klassifizierung im Patientenkollektiv

TNM	Anzahl
<i>T-Stadium</i>	<i>n (%)</i>
T1	5 (4,4)
T2	26 (23,0)
T3	36 (31,9)
T4	43 (38,1)
Tx	2 (1,8)
fehlende Angaben	1 (0,9)
<i>N-Stadium</i>	
N0	18 (15,9)
N1	13 (11,5)
N2	2 (1,8)
N 2 a	2 (1,8)
N 2 b	36 (31,9)
N 2 c	27 (23,9)
N3	8 (7,1)
Nx	5 (4,4)
fehlende Angaben	2 (1,8)
<i>M-Stadium</i>	
M0	97 (85,8)
M1	3 (2,7)
Mx	12 (10,6)
fehlende Angaben	1 (0,9)
Gesamtanzahl N	113 (100)

Hinsichtlich des Differenzierungsgrades ergab sich folgende Verteilung (vgl. Tabelle 27): Bei 52,2 % der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine mäßige (G2), bei 42,5 % eine schlechte Tumordifferenzierung (G3) vor. Bei zwei Patienten wurde ein gut differenzierter Tumor (G1) festgestellt; undifferenziertes, anaplastisches Tumorgewebe (G4) wurde bei einem Patienten nachgewiesen. Von drei Patienten waren die Angaben der Akten bezüglich des Differenzierungsgrades nicht eindeutig nachvollziehbar.

Tabelle 27: Verteilung des Differenzierungsgrades (Grading G) im Patientenkollektiv

TNM	Anzahl
<i>Grading G</i>	
G1	2 (1,8)
G2	59 (52,2)
G3	48 (42,5)
G4	1 (0,9)
fehlende Angaben	3 (2,7)
Gesamtanzahl N	113 (100)

Die Tumorstadieneinteilung wurde entsprechend der UICC-Klassifizierung (Wittekind et al. 2005) vorgenommen. Wie der Tabelle 28 zu entnehmen ist, lag bei 79,6 % (90) der Patienten ein Stadium IV und bei 10,6 % (12) ein Tumorstadium III vor. Im Tumorstadium II wurden im untersuchten Zeitraum 3,5 % (4) der Patienten kombiniert radiochemotherapiert. Bei sieben Patienten konnte aufgrund nicht zugeordneter Klassifizierung (Tx, Nx) oder fehlenden Angaben keine Stadieneinteilung vorgenommen werden. Bei Patienten mit undefinierten Metastasierungsstatus Mx dagegen wurde definitionsgemäß eine Zuordnung zum Stadium IVC vorgenommen.

Tabelle 28: Tumorstadien im Patientenkollektiv

Stadium (UICC)	Anzahl
	<i>n (%)</i>
I	0 (0)
II	4 (3,5)
III	12 (10,6)
IVA	69 (61,1)
IVB	6 (5,3)
IVC	15 (13,3)
fehlende Angaben	7 (6,2)
Gesamtanzahl N	113 (100)

3.3 Einflussfaktoren auf das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt

Es wurden ausgewählte Faktoren beziehungsweise Patientencharakteristika analysiert, welche einen potentiellen Einfluss auf das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt haben.

3.3.1 Alter und Sozialstatus

Tumorausbreitungs-, Lymphknoten-, Metastasierungsstatus (TNM) oder der Differenzierungsgrad G des Tumors zum Diagnosezeitpunkt zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung ($p > 0,05$). Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen den sozialen Verhältnissen der Patienten (aktuelle Tätigkeit, Sozialstatus) und dem jeweiligem Tumorstadium beziehungsweise der TNM-Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt gab ($p > 0,05$).

3.3.2 Nikotin-, Alkoholabusus, BMI

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven oder negativen Nikotin- oder Alkoholanamnese und der prätherapeutischen TNM-Klassifizierung des Primärtumors feststellen ($p > 0,05$). Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der TNM-Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt und dem prä- oder posttherapeutischen BMI festgestellt werden ($p > 0,05$).

3.4 Interventionen vor Beginn der Radiochemotherapie

3.4.1 Tumorresektion

Von den 113 Patienten erhielten 27,4 % Patienten (31) eine kombinierte Radiochemotherapie nach einer Resektion als adjuvante Therapie. Bei 70,97 % der operierten Patienten erfolgte diese Resektion inkomplett (68,2 % R1-Resektion, 31,8 % R2-Resektion). Tabelle 29 zeigt die erzielten Resektionsgrade der adjuvant therapierten Patienten sowie die Verteilung innerhalb der beiden Zytostatika-Gruppen.

Tabelle 29: Resektionsstatus (R) in Bezug auf die verwendete Chemotherapie bei den primär operierten und anschließend radiochemotherapierten Patienten (n = 31)

Chemotherapie	Resektionsstatus R			Anzahl
	R0	R1	R2	
	<i>n (%)</i>			
Cisplatin	7 (30,4)	11 (47,8)	5 (21,7)	23 (100)
Carboplatin	2 (25)	4 (50)	2 (25)	8 (100)
Gesamtanzahl N	9 (29,0)	15 (48,4)	7 (22,6)	31 (100)

3.4.2 Tracheostoma

Bei 32,7 % der 113 Patienten des Patientenkollektives war zur Sicherung der Atemwege eine Tracheotomie mit Anlage eines Tracheostomas erforderlich. Von den 29 Patienten mit einem Tumor im Larynx-Bereich wurde in 51,7 % der Fälle ein Tracheostoma notwendig. Des Weiteren war 18,9 % der Patienten mit einem Tumor im Oro- oder Hypopharynx-Bereich ein Tracheostoma indiziert sowie bei 10,8 % der Patienten mit einem Mundhöhlen-Karzinom und einem Patienten mit einem CUP-Karzinom. 29,7 % der tracheotomierten Patienten hatten einen Tumor über mehrere Etagen des Rachens. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der primären Tumorlokalisation und der Notwendigkeit einer Tracheostoma-Anlage ließ sich insgesamt jedoch nicht nachweisen ($p > 0,05$).

Tabelle 30 stellt die Anzahl der notwendigen Tracheotomien in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors im Patientenkollektiv dar.

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Anlage eines Tracheostomas (n = 37)

Tumorlokalisation	Anzahl n	davon tracheotomiert
		n (%)
Larynx	16	7 (43,8)
Oropharynx	32	7 (21,9)
Hypopharynx	17	7 (41,2)
Mundhöhle	16	4 (25)
CUP	1	1 (100)
Oropharynx-Hypopharynx	10	2 (20)
Hypopharynx-Larynx	4	2 (50)
Epipharynx-Oropharynx-Hypopharynx	1	1 (100)
Oropharynx-Hypopharynx-Larynx	8	6 (75)

3.4.3 PEG

Insgesamt entwickelten 44,2 % der Patienten Komplikationen nach der PEG-Sonden-Anlage. Bei 4,4 % der Patienten reichte eine lokale Therapie zur Behandlung der PEG-Komplikation aus (CTC-Grad I). 8,8 % der Patienten entwickelten PEG-Komplikationen im Grad II. In den meisten Fällen (28,3 %) waren zur Behandlung der Komplikationen intensivmedizinische Maßnahmen (u.a. i.v.-Antibiose) indiziert, bei 2,7 % der Patienten kam es zu massiven PEG-Komplikationen (Grad IV). Zu den dokumentierten Komplikationen der PEG gehörten vor allem peristomale Wundinfektionen. Die PEG-Komplikationen traten unabhängig von der Wahl des Chemotherapeutikums auf ($p = 0,31$). Bei 11,5 % der Patienten musste eine chirurgische Intervention im Sinne einer PEG-Neuanlage, Halteplattenkorrektur und ähnlichem erfolgen. Bei 43,4 % der Patienten konnte vor allem aufgrund lückenhafter Aufzeichnungen keine Schweregrad-Einteilung der Komplikationen vorgenommen werden, was für eine geringe oder keine Beschwerden nach der PEG-Anlage spricht. Die nachfolgende Tabelle 31 fasst die im Patientenkollektiv diagnostizierten Schweregrade der PEG-Komplikationen zusammen.

Tabelle 31: Darstellung der Komplikationsrate nach perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)

PEG- Komplikationen	Anzahl
<i>Schweregrade</i>	<i>n (%)</i>
Grad 0	14 (12,4)
Grad I	5 (4,4)
Grad II	10 (8,8)
Grad III	31 (28,3)
Grad IV	3 (2,7)
Gesamtanzahl N	64 (56,6)
fehlende Angaben	49 (43,4)
Gesamtanzahl N	113 (100)

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Komplikationen der PEG und einer positiven Nikotinanamnese festgestellt werden ($p = 0,01$). Demnach wiesen 81 % der Patienten mit Komplikationen der PEG eine positive Nikotinanamnese auf im Vergleich zu 2,1 % der betroffenen Patienten ohne Nikotinabusus. Keinen statistisch signifikanten Einfluss hatte ein positiver Alkoholabusus auf das Auftreten von PEG-Komplikationen ($p = 0,98$).

Tabelle 32: Komplikationsraten der PEG-Sonde in Abhängigkeit der eruierten Alkohol- bzw. Nikotinanamnese

Komplikationen PEG	Nikotin-/Alkoholabusus	
	positive Alkoholanamnese	positive Nikotinanamnese
	<i>n (%)</i>	
Komplikationen	32 (78,0)	47 (81,0)
keine Komplikationen	9 (22,0)	11 (19,0)
<i>Gesamtanzahl N</i>	41 (100)	58 (100)
<i>p-Wert</i>	0,98	0,01*

*signifikantes Ergebnis

Hinsichtlich der Anzahl der package-years (py) war der signifikante Zusammenhang dagegen nicht nachweisbar, auch hatte die Anzahl der package-years (py) keinen Einfluss auf den Ausprägungsgrad der PEG-Komplikationen ($p > 0,05$). Des Weiteren stand die Indikation von erneut notwendig werdenden chirurgischen oder intensivmedizinischen Interventionen in keinem Zusammenhang zu der Anzahl der package-years ($p = 0,88$).

Insgesamt erfolgte 19-mal ein positiver Erreger-Abstrich aus einer PEG-Sonde. Bei 34 % (17 von 50 Patienten) der Patienten mit nachweisbaren PEG-Sonden-Komplikationen ergab sich ein positiver Erregernachweis aus einem erfolgten PEG-Abstrich. Das nachgewiesene lokale Keimspektrum entsprach einer lokalen Mischinfektion aus verschiedenen Bakterienspezies, wobei häufig *Staphylococcus aureus* sowie enterale Bakterien nachgewiesen wurden.

Das Auftreten von Komplikationen der PEG-Sonde beeinflusste nicht signifikant den prätherapeutischen ($p = 0,27$) oder posttherapeutischen BMI ($p = 0,92$). Auch ein Zusammenhang zu dem Grad des Gewichtsverlust (CTC) ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,36$).

3.5 Strahlentherapie

Entsprechend der Leitlinien erfolgt bei fortgeschrittenen Tumoren im HNO-Bereich eine Bestrahlung des Tumors unter Schonung von wichtigen Begleitstrukturen. Die Intention war primär in 110 Fällen kurativ, bei drei Patienten palliativ.

Die nominelle Gesamtdosis (GD) entspricht üblicherweise 68 bis 72 Gy bei einer Einzeldosis von 2,0 Gy. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel konventionell fraktioniert, einmal täglich, fünfmal die Woche über einen Zeitraum von circa 33 Tagen. Die applizierten Gesamtdosen im Patientenkollektiv reichten von 16 Gy (Abbruch wegen Tod des Patienten) bis 74 Gy. 31 % des Patientenkollektivs erhielten eine Gesamtdosis von 70 Gy, 21,2 % der Patienten von 72 Gy, 10,6 % von 68 Gy und 7,1 % wurden mit insgesamt 66 Gy bestrahlt. Die im Falle eines Therapieabbruches verabreichte nominelle Gesamtdosis lag im Median bei 64 Gy, im Vergleich zu median 70 Gy GD bei durchgeführter Strahlentherapie.

Bei 85,8 % der Patienten erfolgte die konventionelle Fraktionierung mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy und bei 12,4 % der Patienten mit 1,8 Gy. Jeweils 0,9 % der Patienten wurde eine Strahleneinzeldosis von täglich 2,1 Gy beziehungsweise täglich zweimal 1,1 Gy (Hyperfraktionierung) appliziert.

In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der Strahlendosis (GD, ED) in Anhängigkeit vom jeweils simultan verwendeten Chemotherapeutikum dargestellt (Median jeweils 70 Gy). Es ergab sich eine ähnliche Verteilung ($p > 0,05$).

Tabelle 33: Strahlendosis und Zytostatika-Verteilung

Strahlentherapie	nominelle Gesamtdosis (GD)	fraktionierte Einzeldosis (ED)
	<i>Mittelwert ± Standardabweichung [Gy]</i>	
Cisplatin	67,6 ± 7,38	2,0 ± 0,61
Carboplatin	67,8 ± 8,84	2,0 ± 0,16
<i>p-Wert</i>	0,54	0,10

3.5.1 Dauer zwischen Erstdiagnose (ED) und Beginn der Strahlentherapie

Zwischen Erstdiagnose und Beginn der kombinierten Radiochemotherapie lagen im Mittel $39,3 \pm 18,83$ Tage (minimal 18 Tage, maximal 146 Tage, n = 84 Patienten).

Bei den 30 primär operierten Patienten lagen zwischen Erstdiagnose und Operation durchschnittlich $27,8 \pm 21,92$ Tage (Median 22,0 Tage). Maximal sind 103 Tage zwischen Erstdiagnose und Tumorresektion vergangen.

Extrem lange Zeitintervalle resultierten unter anderem aus schlechter Compliance einzelner Patienten, die sich erst spät zu einer Therapie entscheiden konnten.

Verlauf der Strahlentherapie

Wie in der Übersichtstabelle 34 dargestellt, konnte bei 70,8 % der Fälle die Bestrahlung nach Plan durchgeführt werden. Bei 2,7 % der Patienten war eine Verschiebung des Therapiebeginns erforderlich. Ein vorzeitiger Abbruch der Bestrahlung ergab sich bei 9,7 % der Patienten. Bei 16,8 % der Patienten war der Verlauf der Strahlentherapie hinsichtlich der Planmäßigkeit aus den Akten nicht eindeutig nachvollziehbar.

Tabelle 34: Verlauf der Strahlentherapie

Verlauf	Anzahl
	<i>n (%)</i>
planmäßig	80 (70,8)
Verschiebung	3 (2,7)
Abbruch	11 (9,7)
fehlende Angaben	19 (16,8)
Gesamtanzahl N	113 (100)

3.6 Chemotherapie

3.6.1 Cisplatin versus Carboplatin

Von den 113 retrospektiv erfassten Patienten sollten nach initialem Therapieplan 63,7 % (72) Patienten Cisplatin und 36,3 % (41) Patienten Carboplatin simultan zur Strahlentherapie erhalten. Die Altersverteilung war in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,76$). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen ($p = 0,09$). Folgende Tabelle fasst die allgemeinen Patientencharakteristika in den beiden Chemotherapeutika-Gruppen zusammen.

Tabelle 35: Verteilung der Chemotherapeutika (Intention to treat) zu den allg. Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Gesamt (N = 113)	Cisplatin (n = 72)	Carboplatin (n = 41)	<i>p-Wert</i>
<i>Mittelwert ± Standardabweichung [Jahre]</i>				
Alter	59,7 ± 7,77	59,3 ± 7,88	60,3 ± 7,63	0,76
<i>Geschlecht</i>	<i>n (%)</i>			
männlich	83 (73,5)	49 (68,0)	34 (82,9)	
weiblich	30 (26,5)	23 (31,9)	7 (17,1)	0,09

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der verwendeten Chemotherapeutika in Bezug auf die Tumorlokalisation lagen ebenso wenig vor wie Unterschiede zwischen Alter und Tumorlokalisation ($p > 0,05$). Auch gab es keinen Unterschied zwischen der Wahl des Chemotherapeutikums und der Verteilung der primären Tumorausbreitung T, dem Lymphknotenstatus N und der Metastasierungsrate M, dem Differenzierungsgrad G des Primärtumors zum Diagnosezeitpunkt sowie dem Resektionsstatus R bei den primär operierten Patienten ($p > 0,05$).

Bei fünf Patienten erfolgte aufgrund neu auftretender Kontraindikationen, beispielsweise im Sinne von Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Wechsel des Therapieregimes von Cisplatin zu Carboplatin während der Therapie.

Einmal wurde ein Wechsel von Carboplatin zu Cisplatin notwendig, dieses aufgrund von schweren myelotoxischen Nebenwirkungen. Rückblickend erhielten 60,2 % (68) der Patienten des Kollektivs tatsächlich Cisplatin und 39,8 % (45) Carboplatin simultan zu Strahlentherapie verabreicht. Bezüglich der Alters und Geschlechterverteilung gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Die nachfolgende Tabelle 36 zeigt die durchgeführten Konzeptänderungen der Chemotherapie an.

Tabelle 36: Erfolgte Änderungen des chemotherapeutischen Konzeptes

Intention to treat	Treat	Anzahl n (%)
Cisplatin 20 mg	Carboplatin nach AUC 6	5 (71,4)
	Cisplatin 25 mg	1 (14,3)
Carboplatin nach AUC 6	Cisplatin 20 mg	1 (14,3)
Gesamtanzahl N		7 (100)

3.6.2 Dosierungen

In der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklins, Charité Berlin, erfolgt die Chemotherapie des fortgeschrittenen Karzinoms der Hypopharynx-, Oropharynx-, Larynx- beziehungsweise Mundhöhlenbereichs mit Cisplatin in einer Dosierung von 20 mg/m² Körperoberfläche pro Tag, jeweils von Tag 1 bis 5 und Tag 29 bis 33. Aufgrund des großen Erfassungszeitraumes sind auch einige wenige weitere Regime erfasst worden. Einmal wurde Cisplatin in der Dosierung 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche verabreicht, zweimal wurden 30 mg Cisplatin pro Quadratmeter Körperoberfläche über fünf Zyklen einmal wöchentlich verabreicht (innerhalb einer multizentrischen Therapiestudie) und je einmal per 40 mg und 60 mg, jeweils pro Quadratmeter Körperoberfläche und über vier Zyklen einmal wöchentlich. Die Applikation von Carboplatin erfolgte entsprechend dem Schema aufdosiert nach einer AUC (Area Under the Curve) von 6 in zwei Zyklen jeweils einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Als Maximaldosis wurden 145 mg/d verabreicht. Tabelle 37 gibt eine Übersicht über die verwendeten Chemotherapeutika-Dosierungen.

Tabelle 37: Verwendete Chemotherapeutika-Dosierungsstandards (Intention to treat)

Chemotherapeutikum	Dosierungen	Zyklus	Anzahl
	<i>mg/m² KÖ</i>		<i>n (%)</i>
Cisplatin	20	Tag 1 – 5; Tag 29 - 34	67 (59,3)
	30	5 x 1 Gabe wöchentlich	2 (1,8)
	40	4 x 1 Gabe wöchentlich	1 (0,9)
	60	Tag 1, 22, 43	1 (0,9)
	100	Tag 1, 22, 43	1 (0,9)
Carboplatin	dosiert nach AUC 6	Tag 1 – 5; Tag 29 - 34	41 (36,3)
Gesamtanzahl Patienten N			113 (100)

3.7 Nebenwirkungen während kombinierter Radiochemotherapie

Bei der kombinierten Radiochemotherapie können sich die kurzfristigen Nebenwirkungen der beiden Behandlungen gegenseitig verstärken. Nicht selten ist aufgrund sehr ausgeprägter akuter Nebenwirkungen ein Wechsel vor allem des Chemotherapie-Regimes erforderlich. Daher wurden die akuten Nebenwirkungen analog des initialen Behandlungsplans (Intention to Treat) ausgewertet.

Da der weitere Therapieverlauf entsprechend der geänderten Konzepte erfolgte, sind die späten Nebenwirkungen auf Basis der veränderten Therapie-Konzepte (Treat) bewertet worden. Dieses Vorgehen erschien am ehesten geeignet, alle tatsächlichen akuten und späten Nebenwirkungen des jeweiligen Konzeptes zu erfassen.

3.7.1 Akute Nebenwirkungen unter Strahlentherapie

Folgende akute Nebenwirkungen wurden im gesamten Patientenkollektiv dokumentiert: Bei 29,2 % trat eine Dysphagie Grad III bis IV auf (22,2 % der Cisplatin-Gruppe; 41,5 % der Carboplatin-Gruppe). Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der therapieassoziierten Dysphagie ergaben sich zwischen den Chemotherapie-Gruppen signifikante Unterschiede ($p = 0,03$). 30,1 % der Patienten entwickelten eine stark ausgeprägte radiogene Mukositis Grad III bis IV (30,6 % der Cisplatin-Gruppe; 29,3 % der Carboplatin-Gruppe). Der Unterschied zum Chemotherapeutikum war nicht signifikant ($p = 0,89$). 7,1 % der Patienten gaben während der Radiochemotherapie eine Mundtrockenheit (Xerostomie) Grad III aufgrund radiogen bedingter Beeinträchtigung der Speicheldrüsen an (8,3 % der Cisplatin-Gruppe; 4,9 % der Carboplatin-Gruppe). Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,49$). In 23,9 % der Fälle kam es zu einem Erythem im Bestrahlungsfeld größer Grad II (18,1 % der Cisplatin-Gruppe; 34,1 % der Carboplatin-Gruppe). Hier war der Unterschied zugunsten von Carboplatin statistisch signifikant ($p = 0,05$).

10,6 % der Patienten wiesen unter der Strahlentherapie eine Beeinträchtigung der Phonation (Dysphonie) auf (6,9 % der Cisplatin-Gruppe; 17,1 % der Carboplatin-Gruppe). Der statistische Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,09$). Ein radiogener Hustenreiz wurde bei 13,3 % der Patienten verzeichnet (12,5 % der Cisplatin-Gruppe; 14,6 % der Carboplatin-Gruppe). Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,75$).

Nachfolgende Tabelle (Tabelle 38) fasst die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie des analysierten Patientenkollektives zusammen.

Tabelle 38: Zusammenfassung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie (CTC)

akute Nebenwirkungen	Gesamtzahl N (n = 113)	Zytostatikum		p-Wert
		Cisplatin (n = 72)	Carboplatin (n = 41)	
<i>Dysphagie</i>				
Grad 0 - II	80 (70,8)	56 (77,8)	24 (58,5)	
Grad III - IV	33 (29,2)	16 (22,2)	17 (41,5)	0,03*
<i>Mukositis</i>				
Grad 0 - II	79 (69,9)	50 (69,4)	29 (70,7)	
Grad III - IV	34 (30,1)	22 (30,6)	12 (29,3)	0,89
<i>Xerostomie</i>				
Grad 0 - II	105 (92,9)	66 (91,7)	39 (95,1)	
Grad III	8 (7,1)	6 (8,3)	2 (4,9)	0,49
<i>Erythem</i>				
Grad 0- II	86 (76,1)	59 (81,9)	27 (65,9)	
Grad III- IV	27 (23,9)	13 (18,1)	14 (34,1)	0,05*
<i>postradiogener Hustenreiz</i>	15 (13,3)	9 (12,5)	6 (14,6)	0,75
<i>Dysphonie</i>	12 (10,6)	5 (6,9)	7 (17,1)	0,09

* signifikantes Ergebnis

3.7.2 Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Nach Beendigung der Strahlentherapie bestand bei 3,5 % des Patientenkollektivs eine ausgeprägte Xerostomie entsprechend CTC-Grad III (4,4 % der Cisplatin-Gruppe; 2,2 % der Carboplatin-Gruppe). 5,3 % des Patientenkollektivs berichteten von einer weiterhin bestehenden und ausgeprägten Dysgeusie CTC-Grad II (7,4 % der Cisplatin-Gruppe; 2,2 % der Carboplatin-Gruppe). Bei 22,1 % der Patienten war aufgrund einer weiterhin deutlich eingeschränkten Schluckfähigkeit (CTC-Grad III) die Ernährung über PEG erforderlich (22,1 % der Cisplatin-Gruppe; 22,2 % der Carboplatin-Gruppe).

Bei 26,5 % der Patienten wurde eine leichte bis mäßige Hyperpigmentierung vermerkt; eine ausgeprägte Hyperpigmentierung mit Teleangiektasien (CTC-Grad III) war dabei einmal vertreten (0,9 % der Carboplatin-Gruppe). Ein submentales Ödem bestand noch bei 23,0 % der Patienten (25 % der Cisplatin-Gruppe, 20 % der Carboplatin-Gruppe), ebenso war bei 9,7 % der Patienten eine chronische Verhärtung des Bestrahlungsareals (Induration/Fibrose) zu vermerken (13,2 % der Cisplatin-Gruppe; 4,4 % der Carboplatin-Gruppe).

Für keine der genannten chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen ($p > 0,05$).

Signifikant war dagegen der Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen hinsichtlich der chronischen Beeinträchtigung der Phonation ($p = 0,04$). So wiesen 8,8 % der Patienten insgesamt eine Dysphonie auf, davon 13,2 % der Cisplatin-Gruppe und 2,2 % der Carboplatin-Gruppe.

Auch hinsichtlich dem Auftreten einer beständigen postradiogenen Kieferstarre (Trismus) ergab sich eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Wahl des Chemotherapeutikums ($p = 0,01$). So wiesen neun Patienten einen Trismus auf; alle Patienten waren mit Cisplatin (13,2 % der Cisplatin-Gruppe) behandelt worden.

Nachfolgend werden in Tabelle 39 die späten Nebenwirkungen der Strahlentherapie entsprechend der Gradeinteilung nach WHO beziehungsweise RTOG zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 39: Zusammenfassung der späten Nebenwirkungen der Strahlentherapie (nach WHO/RTOG). Angegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Toxizität auftrat.

späte Nebenwirkung	Gesamtanzahl (N = 113)	Zytostatikum		p-Wert
		Cisplatin (n = 68)	Carboplatin (n = 45)	
<i>Hyperpigmentierung</i>		<i>n (%)</i>		
Grad 0-II	112 (99,1)	68 (100)	44 (97,8)	
Grad III	1 (0,9)	0 (0)	1 (2,2)	0,22
<i>Dysphagie</i>				
Grad 0-II	88 (77,9)	53 (77,9)	35 (77,8)	
Grad III	25 (22,1)	15 (22,1)	10 (22,2)	0,98
<i>Xerostomie</i>				
Grad 0-II	109 (96,5)	65(95,6)	44 (97,8)	
Grad III	4 (3,5)	3 (4,4)	1 (2,2)	0,54
<i>Dysgeusie</i>				
Grad 0-I	107 (94,7)	63 (92,6)	44 (97,8)	
Grad II	6 (5,3)	5 (7,4)	1 (2,2)	0,23
<i>submentales Ödem</i>	26 (23,0)	17 (25,0)	9 (20,0)	0,54
<i>Induration</i>	11 (9,7)	9 (13,2)	2 (4,4)	0,12
<i>Trismus</i>	9 (8,0)	9 (13,2)	0 (0)	0,01*
<i>Dysphonie</i>	10 (8,8)	9 (13,2)	1 (2,2)	0,04*

*signifikantes Ergebnis

3.7.3 Nebenwirkungen unter Chemotherapie

3.7.3.1 Hämatotoxizität

In die Analyse der Laborparameter Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin gingen die Werte von 111 Patienten ein. Von zwei Patienten der Cisplatin-Gruppe konnten die entsprechenden Laborwerte nicht verwendet werden.

Therapieassoziiert traten im Patientenkollektiv bei 31,5 % CTC-Grad III/IV-Leukopenien auf (25,7 % der Cisplatin-Gruppe, 41,5 % der Carboplatin-Gruppe). Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings in den Chemotherapeutika-Gruppen nicht festgestellt werden ($p = 0,09$). Es korrelierten jeweils der prätherapeutische Leukozytenwert und der niedrigsten Wert während der Therapie ($p = 0,01$; $R = -0,26$).

Bei 14,6 % des Patientenkollektives wurde eine therapieassoziierte Thrombozytopenie Grad III bis IV diagnostiziert (4,3 % der Cisplatin-Gruppe; 29,3 % der Carboplatin-Gruppe). Der Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen bezüglich der Schweregrade der Thrombozyten-Nadire erwies sich als signifikant ($p < 0,001$). Auch ergab sich auf dem 0,01-Niveau eine zweiseitig signifikante Korrelation zwischen den Ausgangswerten für die Thrombozyten und dem niedrigsten Werten im Verlauf der Therapie ($p = 0,001$; $R = -0,39$).

9,9 % der Patienten entwickelten einen Hämoglobins-Nadir Grad III beziehungsweise IV (10 % der Cisplatin-Gruppe; 9,8 % der Carboplatin Gruppe). Der Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen hinsichtlich der maximalen Werte des Hämoglobin-Nadirs (CTC) war nicht signifikant ($p = 0,97$). Zwischen dem prätherapeutischen und dem niedrigsten Hämoglobin-Wert im Verlauf ergab sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,001$; $R = -0,33$).

Tabelle 40 fasst die Myelotoxizität der Therapie unter Cisplatin versus unter Carboplatin zusammen.

Tabelle 40: Zusammenfassung der maximalen myelotoxischen Nebenwirkungen (nach CTC) unter Cisplatin bzw. Carboplatin (Intention to treat). Angegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Toxizität auftrat.

Parameter (CTC)	Gesamtanzahl (N =111)	Zytostatikum		p-Wert
		Cisplatin (n = 70)	Carboplatin (n = 41)	
<i>n (%)</i>				
<i>Leukozytopenie</i>				
0 - II	76 (68,5)	52 (74,3)	24 (58,5)	
III - IV	35 (31,5)	18 (25,7)	17 (41,5)	0,09
<i>Thrombozytopenie</i>				
0 - II	96 (86,5)	67 (95,7)	29 (70,7)	
III - IV	15 (13,5)	3 (4,3)	12 (29,3)	<0,001*
<i>Anämie</i>				
0 - II	100 (88,3)	63 (90,0)	37 (90,2)	
III - IV	11 (9,9)	7 (10,0)	4 (9,8)	0,97

* signifikantes Ergebnis

3.7.3.2 Nephrotoxizität

Zur Erfassung möglicher nephrotoxischer Nebenwirkungen wurden die Laborkontrollen von 108 Patienten ausgewertet. Von vier Patienten der Cisplatin-Gruppe sowie von einem Patienten der Carboplatin-Gruppe war für diese Auswertung kein ausreichender Verlauf der Kreatinin-Werte verfügbar.

Im Mittel betrug der prätherapeutische Kreatinin-Wert $0,8 \pm 0,19$ mg/dL (Range 0,42 mg/dL, - 1,65 mg/dL, Median 0,78 mg/dL). 14 Patienten hatten einen Kreatinin-Ausgangswert über 1,0 mg/dL, von diesen erhielten jeweils 7 Patienten Cisplatin oder Carboplatin.

Während der Therapie blieben die Kreatinin-Werte in 79,6 % der Fälle (86 von 108 Patienten) innerhalb des Referenzbereiches. Der peritherapeutische Mittelwert betrug $0,9 \pm 0,36$ mg/dL (Minimum 0,43 mg/dL, Maximum 3,74 mg/dL, Median 0,79 mg/dL). Eine Kreatinin-Erhöhung des Schweregrades II bestand einmal unter Cisplatin (1,5 %); einmal lag unter Carboplatin ein Schweregrad III (2,4 %) vor. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausgangswert sowie dem Verlaufs- beziehungsweise posttherapeutischen Serum-Kreatinin-Wert ($p < 0,001$; $R = -0,57$).

Zwischen dem Ausgangswert sowie dem Verlaufs- beziehungsweise posttherapeutischen Serum-Kreatinin-Wert ließ sich eine signifikante Korrelation nachweisen ($p < 0,001$; $R = -0,57$).

Es gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich der posttherapeutischen Serum-Kreatinin-Konzentration ($p = 0,32$) beziehungsweise der Schweregradeinteilung nach CTC-Klassifikation ($p = 0,70$). Der höchste posttherapeutische Wert unter Cisplatin lag bei 1,5 mg/dL (Median 0,81 mg/dL). Im Vergleich dazu lag die höchste Kreatinin-Serum-Konzentration unter Carboplatin bei 3,74 mg/dL (Median 0,78 mg/dL). Tabelle 41 stellt zusammenfassend die gemessenen Serum-Kreatinin-Werte unter Cisplatin beziehungsweise unter Carboplatin dar.

Tabelle 41: Zusammenfassung der gemessenen Serum-Kreatinin-Werte unter Cisplatin bzw. Carboplatin (Intention to treat)

Parameter	Gesamtanzahl	Cisplatin	Carboplatin	<i>p-Wert</i>
(CTC)	(N = 108)	(n = 68)	(n = 40)	
<i>Kreatinin</i>		<i>n (%)</i>		
0 - I	106 (98,1)	67 (98,5)	39 (97,5)	
II - III	2 (1,9)	1 (1,5)	1 (2,5)	0,70

3.7.3.3 Gastrointestinale Beschwerden

Starke Emesis und Nausea wurden bei insgesamt 22,6 % der Patienten auffällig (31 % der Cisplatin-Gruppe, 38,1 % der Carboplatin-Gruppe). Bei 4,4 % des Patientenkollektives kam es während der Chemotherapie zu Diarrhö (4,2 % der Cisplatin-Gruppe, 4,8 % der Carboplatin-Gruppe). Zu Symptomen starken Schwächegefühls mit Schwindel unklarer Genese kam bei 8 % der Patienten (4,2 % der Cisplatin-Gruppe, 14,3 % der Carboplatin-Gruppe).

Insgesamt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich der beobachteten chemotherapeutischen Nebenwirkungen im Sinne von Beeinträchtigungen des Verdauungstraktes wie starke Nausea und Emesis, Obstipation oder Diarrhö aber auch starker allgemeiner Schwäche und Schwindel festgestellt werden ($p > 0,05$).

3.7.3.4 Neurotoxizität

10,6 % des Patientenkollektives entwickelten therapieassoziierte periphere Neuropathien im Sinne von Parästhesien beziehungsweise neurogene Schmerzen (11,1 % der Cisplatin-Gruppe, 9,8 % der Carboplatin-Gruppe; $p = 0,82$). Davon waren zu 75 % die obere Extremität oder Schulter, aber auch das Innervationsgebiet des N. accessorius (Halsmuskeln), sowie zu 25 % die untere Extremität (Bein beziehungsweise Fuss) betroffen.

31 % der Patienten, welche Carboplatin erhielten, hatten vorbekannte funktionelle Beeinträchtigungen des Hörvermögens. Von den Cisplatin-Patienten hatten 10 % eine vorbekannte Hörminderung. Bei 6,1 % des Patientenkollektives war eine Beeinträchtigung des Hörvermögens peri- oder posttherapeutisch auffällig (6,9 % der Cisplatin-Gruppe; 5,0 % der Carboplatin-Gruppe). Dazu gehörten Hörminderung (4x), Otalgie (1x), Mittelohrerguss (1x) sowie Tubenkatarrh (1x).

Thromboembolische Ereignisse traten zu 4,4 % im Patientenkollektiv auf (5,6 % der Cisplatin-Gruppe; 2,4 % der Carboplatin-Gruppe). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen bestand nicht ($p = 0,65$).

Tabelle 42 fasst die am häufigsten im Patientenkollektiv zu beobachtenden chemotoxischen Nebenwirkungen zusammen.

Tabelle 42: Zusammenfassung der akuten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Angegeben ist die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende maximale Toxizität unter dem jeweiligen Chemotherapeutikum auftrat.

Nebenwirkungen der Chemotherapie	Gesamtanzahl (N = 113)	Cisplatin (n = 72)	Carboplatin (n = 41)	<i>p</i> -Wert
		<i>n</i> (%)		
Nausea/Emesis	38 (33,6)	22 (30,6)	16 (39,0)	0,36
periphere Neuropathien	12 (10,6)	8 (11,1)	4 (9,8)	0,82
Ototoxizität	7 (6,2)	5 (6,9)	2 (5,0)	0,49
allg. Schwäche, AZ-Minderung, Schwindel	9 (8,0)	4 (5,6)	5 (12,2)	0,21
Thromboembolische Ereignisse	5 (4,4)	4 (5,6)	1 (2,4)	0,44
Diarrhoe	5 (4,4)	3 (4,2)	2 (4,9)	0,86

3.7.4 Infektionen

73,9 % der Patienten (68 von 92 Patienten) wiesen im Therapieverlauf erhöhte CRP-Werte auf. Von 21 Patienten sind während des stationären Aufenthaltes keine CRP-Werte erhoben oder nicht entsprechend dokumentiert worden. Eine zusätzlich erforderliche Antibiose neben der antibiotischen Medikation während der PEG-Anlage benötigten 72,6 % (69 von 95 Patienten). Auch hier waren die Angaben bei 18 Patienten nicht eindeutig nachvollziehbar. Eine Infektion der oberen Atemwege trat 16-mal auf, dabei waren 15,3 % der Patienten unter Cisplatin-Therapie (11 von 72 Patienten) und 12,2 % der Patienten unter Carboplatin-Therapie betroffen (5 von 41 Patienten). Einen statistisch signifikanten Zusammenhang gab es nicht ($p = 0,65$). Insgesamt 24-mal wurde ein positiver Erregernachweis aus einem PEG-Abstrich und 9-mal aus dem Tracheostoma gewonnen. 13,5 % (5 von 37 Patienten) der Patienten mit Tracheostoma mussten während der Therapie wegen eines pneumonischen Infektes behandelt werden.

Es bestand keinen Zusammenhang zwischen der Tracheostoma-Anlage und dem Auftreten von pneumonischen Infekten ($p = 0,89$). Kein Zusammenhang bestand zwischen dem Auftreten pneumonischer Infekte und einer positiven Nikotin- ($p = 0,18$) oder Alkoholanamnese ($p = 0,17$).

Auch bestand kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Infekte und den Nadir-Werten von Leukozyten, Thrombozyten oder Hämoglobins ($p > 0,05$).

3.7.5 Pathologische Laborparameter

Bei 55,4 % der Patienten wurden im Therapieverlauf erhöhte Leberwerte (γ -GT, AST, ALT, Bilirubin, Harnsäure, Quick u.a.) beobachtet. Bei 21 Patienten fehlten die entsprechenden Laborwerte und konnten nicht in der Bewertung berücksichtigt werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Chemotherapeutika-Gruppen (intention to treat) hinsichtlich des Nachweises erhöhter Leberwerten festgestellt werden (30 von 61 Patienten (49,2 %) der Cisplatin-Gruppe, 21 von 31 Patienten (67,7 %) der Carboplatin-Gruppe; $p = 0,09$). Für eine Erhöhung des Entzündungsparameters CRP war ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p = 0,59$).

3.7.6 Supportivtherapie

Die Substitution von Erythrozytenkonzentraten (EK) war bei 18 Patienten erforderlich; drei Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate (TK). Fünfmal erfolgte die Substitution von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF). Es wurden im Verlauf der Therapie neben den Standardmedikationen zusätzliche Medikamente erforderlich, beispielsweise zur Minderung von Nebenwirkungen sowie auftretenden Begleiterkrankungen oder Infektionen. So wurde, wie schon beschrieben, bei 72,6 % der Patienten eine zusätzliche antibiotische Therapie notwendig. Bei 37,2 % der berücksichtigten Patienten (38 von 102 Patienten) wurde eine zusätzliche Schmerztherapie mit Opioiden (Stufe 3 nach WHO) erforderlich, 46 % der Patienten (47) wurden nach Schmerzstufe 2 behandelt, bei 16,7 % der Patienten (17) war Stufe 1 mit NSAR ausreichend. Bei 11 Patienten war das Schmerztherapieregime nicht eindeutig definiert.

Im Verlauf der Therapie kam es bei 12,4 % (14) der Patienten zu einer medikamentös zu behandelnden Obstipation, am ehesten durch Opioide verursacht (6 von 72 Patienten der Cisplatin-Gruppe, 8,3 % und 8 von 41 Patienten der Carboplatin-Gruppe, 19,5 %).

Kurzzeitig starke Schmerzen im Abdominalbereich, am ehesten auf die PEG-Anlage zurückzuführen, gaben 8,9 % (10) der Patienten an (7 von 72 Patienten der Cisplatin-Gruppe, 9,9 % und 3 von 41 Patienten der Carboplatin-Gruppe, 7,3 %).

Die Altersgruppenverteilung hatte keinen Einfluss auf die Rate an zusätzlichen Antibiotika- oder Analgetika-Substitutionen ($p > 0,05$).

3.7.7 Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)

Vor der Planung der Therapie wurde eine Einschätzung des Allgemeinzustandes (AZ) nach Karnofsky-Index (KI; %) vorgenommen. Im Mittel lag ein prätherapeutischer AZ von 90 % vor, (Minimum 50 %, Maximum 100 %). Im Therapieverlauf kam es nebenwirkungsbedingt häufig zu einer Verminderung des Allgemeinzustandes. Anhand der Datenauswertung kam es innerhalb des Patientenkollektives im Mittel zu einer Verminderung des AZ auf 50 % (Minimum 20 %, Maximum 90 %). Zum Zeitpunkt des Therapieabschlusses beziehungsweise in der ersten posttherapeutischen Kontrolluntersuchung wiesen die Patienten einen durchschnittlichen Karnofsky-Index von ca. 70 % auf (Minimum 20 %, Maximum 100 %). Zum Zeitpunkt der zuletzt festgehaltenen Nachsorgeuntersuchung wiesen die Patienten im Mittel einen Karnofsky-Index von 70 % auf (Minimum 10 %, Maximum 100 %). Bei einigen Patienten war aufgrund unzureichender Angaben eine Einschätzung des Karnofsky-Index nicht möglich. Daraus ergaben sich vom Gesamtkollektiv abweichende Gesamtanzahlen. Die ermittelten Durchschnittswerte des Karnofsky-Index für den Verlauf der Therapie sind in nachfolgender Tabelle 43 zusammengefasst.

Tabelle 43: Deskriptive Darstellung des Karnofsky-Index (%) prä-, peri- posttherapeutisch sowie in der Nachsorge

Karnofsky-Index (KI)	Gesamtanzahl	Median
	<i>N</i>	<i>%</i>
KI prä	97	90
KI peri	59	50
KI post	59	70
KI Nachsorge	59	70

3.7.8 Gewichtsverlust während der Therapie

Im Verlauf der Therapie kam es ausgehend vom Ausgangsgewicht zu einem Gewichtsverlust von 7,8 % im Mittel und einem maximalen Gewichtsverlust von 20,5 % (45). 16 Patienten hatten einen Gewichtsverlust von 5 bis 10 % (Grad I), 14 Patienten von 10 bis 20 % (Grad II) und ein Patient

mehr als 20 % (Grad III). Die Wahl des Chemotherapeutikum hatte keinen Einfluss auf den Schweregrad des Gewichtsverlustes ($p = 0,34$). In dieser Analyse konnten nur die Daten von 45 Patienten des Gesamtkollektivs berücksichtigt werden.

Tabelle 44 stellt den prozentualen Gewichtsverlust innerhalb der jeweiligen Zytostatika-Gruppe dar.

Tabelle 44: Deskriptive Darstellung des Gewichtsverlustes der Patienten unter der Therapie in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Zytostatikum.

Gewichtsverlust (CTC)	Gesamtanzahl (N = 45)	Zytostatikum		<i>p-Wert</i>
		Cisplatin (n = 28)	Carboplatin (n = 17)	
		<i>n (%)</i>		
< 5 % (kein)	14 (31,1)	7 (25)	7 (41,2)	
5 – 10 % (Grad I)	16 (35,6)	9 (32,1)	7(41,2)	
10 – 20 % (Grad II)	14 (31,1)	11 (39,3)	3 (17,6)	
> 20 % (Grad III)	1 (2,2)	1 (3,6)	0 (0)	0,34

Hinsichtlich der Tumorlokalisationen und dem Grad des Gewichtsverlustes unter Therapie bestand kein signifikant abhängiges Verteilungsmuster ($p > 0,05$). Zwischen dem Grad des Gewichtsverlustes und dem Auftreten beziehungsweise dem Ausprägungsgrad der PEG-Komplikationen ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen ($p > 0,05$).

3.7.9 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug im Mittel 31 Tage (Minimum 9 Tage, Maximum 73 Tage). Verlängerungen des stationären Aufenthaltes erfolgten vor allen wegen Nebenwirkungen der Chemotherapie, der Bestrahlung und durch Komplikationen der PEG-Sonde. Von 50 Patienten mit nachweislichen PEG-Komplikationen kam es bei 60 % (30) der Patienten zu einem stationären Aufenthalt von insgesamt mehr als vier Wochen. Bei 20 % (10) der Patienten mit PEG-Komplikationen war ein stationärer Aufenthalt von mehr als sieben Wochen notwendig. Insgesamt betrachtet ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer des stationären Aufenthaltes und dem Schweregrad des Auftretens von PEG-Komplikationen nachweisen ($p = 0,34$).

3.8 Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse der statistischen Analyse verschiedener Faktoren, welche einen potentiellen Einfluss auf den Verlauf der Therapie, den Allgemeinzustand des Patienten und/oder auf die Dauer des stationären Aufenthalts haben.

3.8.1 Alter und Geschlecht

Das Alter zum Diagnosezeitpunkt zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den planmäßigen oder veränderten Verlauf der Strahlentherapie ($p = 0,29$) beziehungsweise Chemotherapie ($p = 0,28$).

Auch auf den Allgemeinzustand über den gesamten Beobachtungszeitraum hatte das Alter keinen Einfluss ($p > 0,05$). Des Weiteren ergaben sich zwischen einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes und dem Alter der Patienten keine korrelierenden Zusammenhänge ($R = 0,14$; $p = 0,15$). Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei Männer und Frauen annähernd ähnlich ($p > 0,05$).

3.8.2 Sozialanamnese

Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Familienstand und dem planmäßigen Verlauf beziehungsweise zu Unterbrechungen und Abbrüchen unter der Strahlen- ($p = 0,41$) oder Chemotherapie ($p = 0,23$). Auch gab es keinen nachweisbaren signifikanten Zusammenhang zwischen dem Familienstand und der Dauer des stationären Aufenthaltes ($p = 0,87$). Des Weiteren ließ sich ein Zusammenhang zum prä-, peri- oder posttherapeutischen Allgemeinzustand nicht nachweisen ($p > 0,05$).

Signifikant erwies sich dagegen der Zusammenhang zwischen dem Allgemeinzustand bei der Nachsorge und dem Familienstand ($p = 0,02$). So bestand bei den 46 Patienten mit Familie ein durchschnittlicher Karnofsky-Index von 80 %. Dagegen hatten die 27 allein lebenden Patienten einen mittleren Karnofsky-Index von 60 %. Die 10 Patienten, welche einen Lebensabschnittgefährten angegeben hatten, wiesen beim letzten Nachsorgetermin ein Befinden entsprechend eines Karnofsky-Index von durchschnittlich 45 % auf.

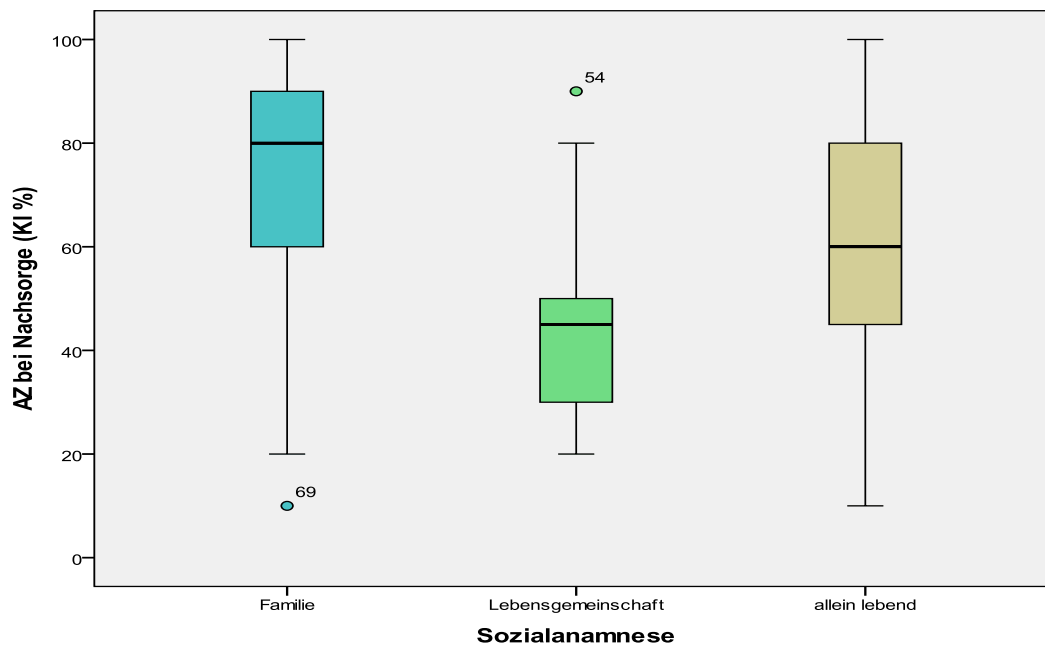


Abbildung 7: Darstellung der sozialen Verhältnisse und des Allgemeinzustandes (KI %) bei der Nachsorgeuntersuchung

3.8.3 Nikotin- und Alkoholabusus

Der Zusammenhang zwischen dem planmäßigem sowie dem unplanmäßigem Verlauf (Abbruch, Unterbrechungen) von Strahlen- und Chemotherapie und dem regelmäßigen Konsum von Alkohol und/oder Zigaretten erwies sich als nicht signifikant ($p > 0,05$). Eine Verlängerung der stationären Aufenthaltes konnte nicht in Zusammenhang mit einer positiven Nikotinanamnese oder Alkoholanamnese gebracht werden ($p > 0,05$).

Es ergab sich hinsichtlich der Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Alter und dem Rauchverhalten während der Therapie ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,03$). Je älter der Patient, desto wahrscheinlicher, dass der Patient während der Therapie sein Rauchverhalten verändern konnte (aufgehört, reduziert). So betrug das Alter derer Patienten, die während der Therapie nicht rauchten, im Mittel $61,4 \pm 8,98$ im Vergleich dazu das Durchschnittsalter der Raucher während der Therapie mit $58,5 \pm 6,31$. Minimal betrug das Alter der Nichtraucher 38 und maximal 76 Jahre. Im Vergleich dazu waren die Raucher zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 46 und maximal 68 Jahre alt.

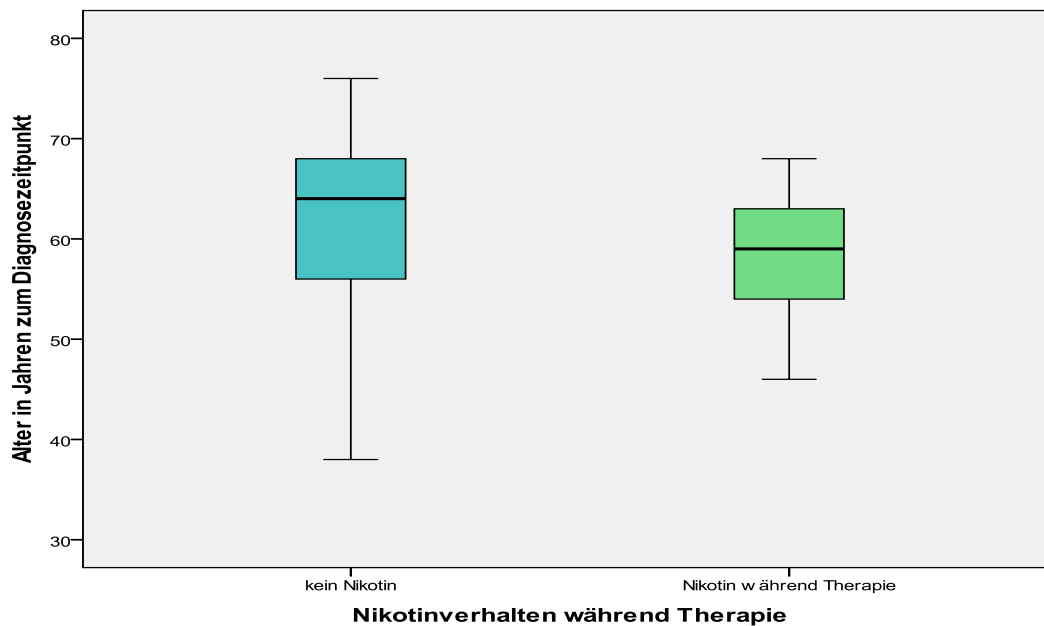


Abbildung 8: Darstellung der Altersverteilung zum Nikotinabusus während der Therapie

3.8.4 Vor- und Nebenerkrankungen

Es ergab sich eine Ungleichheit hinsichtlich der Verteilung von Chemotherapie und dem Bestehen von Vor- beziehungsweise Nebenerkrankungen ($p = 0,02$). So waren bei 31,7 % der Patienten der Carboplatin-Gruppe kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt (13 von 41 Patienten). In der Cisplatin-Gruppe dagegen bei 13,9 % (10 von 72 Patienten).

Auch hinsichtlich des Vorkommens von Beeinträchtigungen des Hörvermögens war ein Unterschied zwischen den Zytostatika-Gruppen nachzuweisen ($p = 0,003$). In der Cisplatin-Gruppe war bei 9,7 % der Patienten (7 von 72 Patienten) eine funktionelle Beeinträchtigung des Hörvermögens vorbekannt, in der Carboplatin-Gruppe bei 31,7 % der Patienten (13 von 41 Patienten). Die Verteilung anderer Vor- und Nebenerkrankungen (Diabetes mellitus (DM), Hypertonus, Hyperlipidämie, Nierenfunktionsbeeinträchtigungen) war in den Zytostatika-Gruppen (Intention To Treat) annähernd gleich ($p > 0,05$). Es ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den beschriebenen Risikofaktoren DM, Hypertonie, Hyperlipidämie und der Planmäßigkeit des Verlaufes der kombinierten Radiochemotherapie nachweisen ($p > 0,05$).

Es wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines kontinuierlichen Verlauf der Strahlentherapie und Abbruch- beziehungsweise Unterbrechungssituation zwischen Patienten mit vorbekannten funktionellen Beeinträchtigungen des Hörvermögens und Patienten ohne jegliche

funktionale Hörminderung festgestellt ($p = 0,02$). So kam es bei 70,6 % der Patienten (12 Patienten von 17 Patienten) mit vorbestehenden Hörminderungen zu Verschiebung des Therapiebeginns oder Abbruch der Therapie. Im Vergleich dazu führten 88,8 % des Patientenkollektives ohne Hörminderung die Therapie plangemäß durch. Für den Verlauf der Chemotherapie konnte ein solcher signifikanter Einfluss nicht festgestellt werden ($p = 0,13$).

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf den planmäßigen Ablauf der Strahlentherapie ($p = 0,02$). So konnte bei 43 % der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (6 von 14 Patienten) die Strahlentherapie nicht planmäßig durchgeführt werden. Dagegen wurde bei 83,7 % der Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen die Therapie plangemäß durchgeführt. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten auch einen statistisch signifikanten Einfluss auf den planmäßigen Ablauf der Chemotherapie ($p = 0,05$). Demzufolge kam es bei 77,3 % der Patienten (17 von den 22 Patienten) mit kardiovaskulären Vorerkrankungen zu einem nicht-planmäßigen Verlauf der Chemotherapie. Bei 87,5 % der Patienten ohne Erkrankungen des kardiovaskulären Systems konnte die Therapie plangemäß durchgeführt werden.

Tabelle 45: Beeinträchtigungen des Therapieverlaufes durch Nebenerkrankungen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit komplett erfolgter Radiochemotherapie, bei denen die entsprechende Nebenerkrankung vorbekannt bzw. nicht bekannt war.

Nebenerkrankungen	Strahlentherapie wie geplant	Chemotherapie wie geplant
	(n = 80)	(n = 40)
	<i>n (%)</i>	
funktionelle Beeinträchtigung des Hörvermögens	9 (11,2)	5 (12,5)
keine Beeinträchtigung des Hörvermögens	71 (88,8)	35 (87,5)
<i>p-Wert</i>	$< 0,001^*$	0,13
kardiovaskuläre Vorerkrankungen	13 (16,3)	5 (12,5)
keine kardiovaskulären Vorerkrankungen	67 (83,7)	35 (87,5)
<i>p-Wert</i>	0,02*	0,05*

Die einzelnen beschriebenen Nebenerkrankungen hatten im Einzelnen keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf den Allgemeinzustand des Patienten während des Beobachtungszeitraumes ($p > 0,05$).

Allerdings wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorbestehen eines Diabetes mellitus ($p = 0,01$) sowie auch einer Hyperlipidämie ($p = 0,05$) auf den posttherapeutischen Allgemeinzustand nachgewiesen. So wurde bei 91,7 % der Patienten ohne vorbekannte Hyperlipidämie (77 von 84 Patienten) ein posttherapeutischer KI von mehr 50 % festgestellt. Im Vergleich dazu bestand bei 33,3 % der Patienten mit Hyperlipidämie (2 von 6 Patienten) ein KI kleiner als 50 %. Patienten mit vorbekanntem Diabetes mellitus hatten nach der Therapie zu 30,8 % einen KI > 50 % (4 von 13 Patienten). Patienten ohne Diabetes mellitus dagegen wiesen zu 93,5 % einen KI von 60 bis 100 % auf (72 von 77 Patienten). Dieser Unterschied ließ sich prätherapeutisch noch nicht nachweisen ($n > 0,05$).

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen den beschriebenen Nebenerkrankungen im Einzelnen und der Dauer des stationären Aufenthaltes statistisch darstellen ($p > 0,05$).

3.8.5 Tumorresektion

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erfolgter Tumorresektion und dem Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Nachsorge festgestellt werden ($p = 0,02$). So wurde bei 82,8 % der Patienten mit erfolgter Tumorresektion (24 von 29 Patienten) ein KI größer 50 % definiert. Dagegen hatten 57,7 % der Patienten ohne Tumorresektion (41 von 71 Patienten) einen KI größer 50 %. Post- oder peritherapeutisch ließ sich dieser Unterschied nicht nachweisen ($p > 0,05$). Von insgesamt 13 Patienten (11 der nicht-operierten Patienten und zwei der Patienten mit Tumorresektion) konnte aufgrund unzureichender Angaben keine Einschätzung des Allgemeinzustandes vorgenommen werden, weshalb diese Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

Es ergab sich kein signifikanter Einfluss einer erfolgten Tumorresektion auf den weiteren Verlauf der kombinierten Radiochemotherapie oder auf die Dauer des stationären Aufenthaltes insgesamt ($p > 0,05$).

3.8.6 Tracheostoma

Wie in Tabelle 46 dargestellt, hatte die Anlage eines Tracheostoma keinen signifikanten Einfluss auf die Planmäßigkeit des Verlaufes der kombinierten Radiochemotherapie ($p > 0,05$).

Tabelle 46: Einfluss der Anlage eines Tracheostoma auf den Verlauf der Therapie

Tracheotomie	Gesamtanzahl	Chemotherapie wie geplant (n = 40)	Bestrahlung wie geplant (n = 80)
		<i>n (%)</i>	
Tracheotomie	37 (32,7)	14 (35)	52 (65,0)
keine Tracheotomie	76 (67,3)	26 (65)	28 (35,0)
<i>p-Wert</i>		0,82	0,28

Auch hatte eine Tracheostoma-Anlage keinen signifikanten Einfluss auf den peri- und posttherapeutischen Allgemeinzustand beziehungsweise Karnofsky-Index ($p > 0,05$).

Allerdings ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Tracheostoma-Anlage und dem prätherapeutischen Allgemeinzustand ($p = 0,02$) sowie dem Allgemeinzustand der Patienten bei der Nachsorge ($p < 0,01$). Bestand vor Beginn der Radiochemotherapie eine Indikation zur Tracheotomie, so wiesen die Patienten zumeist auch einen schlechteren Allgemeinzustand auf. Bei Patienten mit der prätherapeutischen Indikation zur Tracheotomie bestand im Durchschnitt ein Karnofsky-Index von 80 % im Vergleich zu dem medianen Karnofsky-Index von 90 % bei Patienten ohne Tracheostoma.

Zum Zeitpunkt der zuletzt verzeichneten Kontroll-Untersuchung erreichten 72,7 % der Patienten ohne Tracheostoma (48 von 66 Patienten) und 44,1 % der Tracheostoma-Patienten (15 von 34 Patienten) einen Karnofsky-Index größer 50 %. Einen mäßig bis sehr schlechten Allgemeinzustand (< 50 %) wiesen in der Tracheostoma-Gruppe 41,2 % der Patienten (14 von 34 Patienten) auf im Vergleich zu 13,6 % der Patienten ohne Tracheostoma (9 von 66 Patienten). Von 10 Patienten der

Patienten ohne Tracheotomie und drei Patienten mit erfolgter Tracheotomie konnten die Daten nicht entsprechend ausgewertet werden.

Die nachfolgende Tabelle stellt den Allgemeinzustand dar in Abhängigkeit von der Indikation für ein Tracheostoma.

Tabelle 47: Darstellung des Allgemeinzustandes (KI %) prätherapeutisch und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge in Abhängigkeit von der Indikation zur Tracheostoma-Anlage

Indikation	KI prä	KI Follow up
	<i>Median [%]</i>	
Tracheotomie	80	65
keine Tracheotomie	90	70
<i>p-Wert</i>	0,02*	< 0,01*

* signifikantes Ergebnis

Des Weiteren bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anlage eines Tracheostomas und der Dauer des stationären Aufenthaltes ($p = 0,30$).

3.8.7 PEG

Bei 59,6 % der Patienten mit PEG-Komplikationen Grad I bis IV (28 von 47 Patienten) konnte die Chemotherapie nicht wie geplant erfolgen. Das Auftreten von PEG-Komplikationen zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den planmäßigen oder nicht-planmäßigen Verlauf (Unterbrechungen, Abbruch, Therapeutika-Wechsel) der Chemotherapie ($p = 0,39$).

Auch ergab sich keine Signifikanz des Einflusses von PEG-Komplikationen auf den Verlauf der Strahlentherapie ($p = 0,79$). Kam es zu Komplikationen der PEG, so ergab sich dagegen auch ein signifikant schlechterer peritherapeutischer Allgemeinzustand des Patienten ($p = 0,02$). 79,5 % der Patienten mit Komplikationen der PEG-Sonde (31 von 39 Patienten) wiesen einen peritherapeutischen Karnofsky-Index kleiner als 50 % auf; im Vergleich zu 37,5 % der Patienten mit komplikationsloser PEG-Sonde (3 von 8 Patienten). Posttherapeutisch oder zum Zeitpunkt der Nachsorge ließ sich jedoch dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisen ($p > 0,05$).

Das Vorkommen von Komplikationen der PEG hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes ($p = 0,34$).

3.8.8 Verlauf der Chemotherapie

Bei 43,6 % der Patienten konnte die chemotherapeutische Behandlung planmäßig durchgeführt werden. Bei 56,4 % der Patienten zu einem nicht planmäßigen Verlauf der Chemotherapie: 20,8 % der Patienten beendeten vorzeitig die Therapie; bei 34,7 % der Patienten war eine Pausierung der Chemotherapie beziehungsweise eine Verschiebungen der Anfangszeiten der Therapie notwendig (Verzögerung zumeist des zweiten Zyklus bei noch nicht durchschrittenem Leukozytennadir). Ein Wechsel der Therapiestrategie war im Verlauf bei 5,9 % der Patienten indiziert. Von insgesamt 12 Patienten (acht Patienten der Cisplatin-Gruppe, vier Patienten der Carboplatin-Gruppe) waren die Angaben bezüglich des Verlaufes der Chemotherapie nicht eindeutig ersichtlich. Diese Patienten konnten in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden.

Es bestand kein Zusammenhang hinsichtlich der Chemotherapeutika und dem notwendig werden einer Unterbrechung oder eines Abbruches beziehungsweise einen kontinuierlichen Verlauf der Strahlentherapie ($p = 0,21$).

Es zeigte sich allerdings zwischen den Behandlungsgruppen eine deutliche Signifikanz hinsichtlich der Häufigkeit eines Abbruches der Chemotherapie ($p = 0,03$). 32 % der mit Carboplatin behandelten Patienten (12 von 37 Patienten) konnten die Therapie nicht plangemäß abschließen im Vergleich zu 14 % der Patienten der Cisplatin-Gruppe (9 von 64 Patienten). Tabelle 48 stellt die Therapieverläufe beziehungsweise die Änderungen des geplanten Verlaufs in den Chemotherapeutika-Gruppen zusammenfassend dar.

Tabelle 48: Verlauf der Chemotherapie

Therapieverlauf	Anzahl	Cisplatin (n = 64)	Carboplatin (n = 37)	<i>p-Wert</i>
		<i>n (%)</i>		
gemäß Protokoll	44 (43,6)	32 (50)	12 (32,4)	0,09
Pausierung/Verschiebung	35 (34,7)	22 (34)	13 (35)	0,94

Therapiebeginn				
Abbruch	21 (20,8)	9 (14)	12 (32)	0,03*
Wechsel Therapie	6 (5,9)	5 (7,8)	1 (2,7)	0,29

* signifikantes Ergebnis

Es ergaben sich Signifikanzen zwischen der Wahl des Zytostatikums und sowohl dem prä- als auch dem peritherapeutischen Allgemeinzustand ($p < 0,001$). Patienten der Carboplatin-Gruppe wiesen prätherapeutisch einen medianen Karnofsky-Index (KI) von 80 % (Minimum 50 %) auf im Vergleich zu einem medianen KI von 90 % (Minimum 70 %) in der Cisplatin-Gruppe.

Während der Therapie wurden in der Carboplatin-Gruppe wie auch in der Cisplatin-Gruppe im Durchschnitt 50 % nach Karnofsky erreicht. Unter Carboplatin allerdings bei einer Spannweite von 10 % bis 70 %, unter Cisplatin bei einer Spannweite von 20 % bis 90 %.

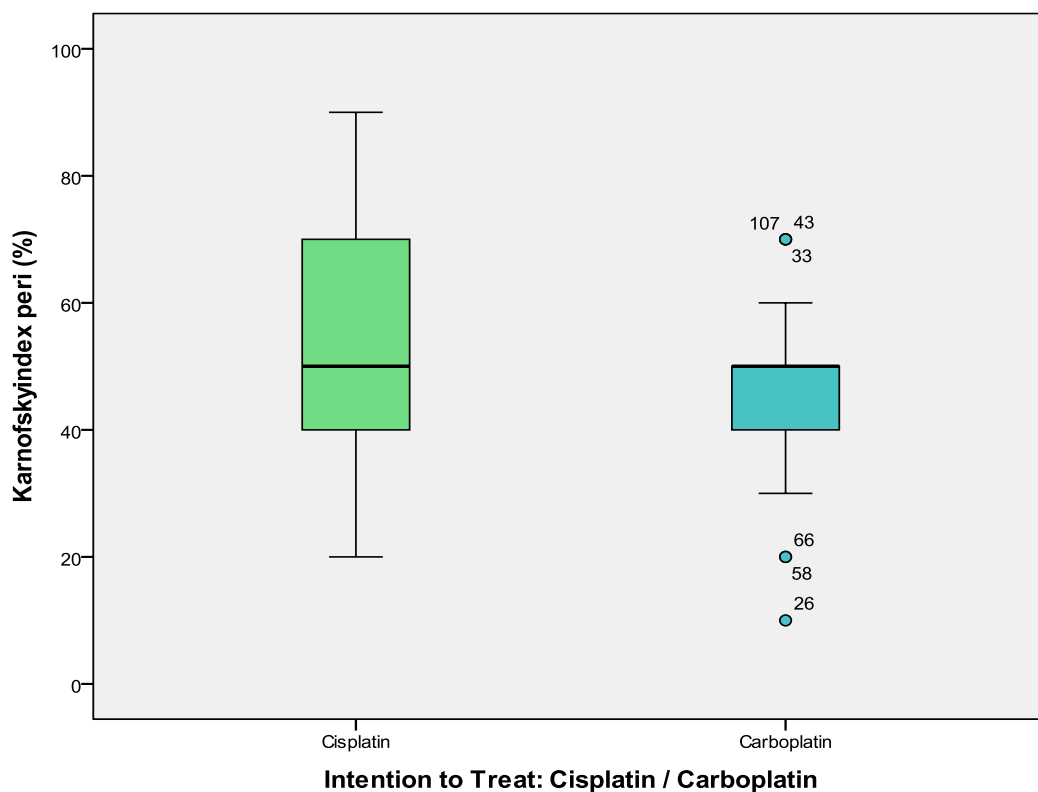


Abbildung 9: Darstellung des peritherapeutischen Allgemeinzustandes (KI %) in Abhängigkeit von der Wahl des Chemotherapeutikums

Posttherapeutisch wiesen die Patienten der Cisplatin-Gruppe (TREAT) entsprechend der Einschätzung nach Karnofsky einen signifikant besseren Allgemeinzustand auf als die Patienten der Carboplatin-Gruppe ($p = 0,04$). In der Carboplatin-Gruppe ergab sich posttherapeutisch ein medianer KI von 70 % (Minimum 20 %, Maximum 90 %); nach Cisplatin-Therapie dagegen ein KI von 75 % (Minimum 40 %, Maximum 100 %).

Zum Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Nachsorge bestand kein Unterschied zwischen der Wahl des Zytostatikums (TREAT) und dem Allgemeinzustand der Patienten ($p = 0,25$).

Tabelle 49: Darstellung des Allgemeinzustandes im Verlauf der Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin

Zytostatiku m	Karnofsky-Index			
	prä	peri	post	Follow up
	<i>Median [%]</i>			
Cisplatin	90	50	75	80
	(n = 62)	(n = 41)	(n = 54)	(n = 63)
Carboplatin	80	50	70	70
	(n = 35)	(n = 37)	(n = 36)	(n = 37)
<i>p-Wert</i>	$< 0,01^*$	$< 0,01^*$	$0,04^*$	$0,25$

* Signifikantes Ergebnis

Die Wahl des Chemotherapeutikums hatte keinen Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes ($p = 0,11$).

Tabelle 50: Dauer des stationären Aufenthaltes insgesamt in Abhängigkeit vom jeweiligen Chemotherapeutikum

Zytostatikum	Dauer stationärer Aufenthalt		<i>p-Wert</i>
	< 4 Wochen	> 4 Wochen	
<i>Patientenanzahl n [%]</i>			
Cisplatin (n = 64)	35 (54,7)	29 (45,3)	
Carboplatin (n = 45)	20 (44,4)	25 (55,6)	0,11

3.8.9 Laborparameter

Zwischen dem Hämoglobin-Nadir (nach CTC) und dem peri- sowie dem posttherapeutischen Allgemeinzustand der Patienten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang. Eine peritherapeutisch auftretende, ausgeprägte Anämie (Schweregrad III-IV) ging mit einem signifikant schlechterem peritherapeutischen AZ einher als bei Patienten mit einer latenten Anämie des Schweregrad I bis II ($p < 0,01$). Bei 69 Patienten mit einem Anämie-Schweregrad von 0 bis II wurde im Mittel ein peritherapeutischer KI von 50 % (Minimum 10, Maximum 90 %) definiert, im Vergleich zu den acht Patienten mit einem Schweregrad von III bis IV mit einem medianen KI von 30 % (Minimum 20, Maximum 40 %).

Auch nach Therapieende hielt der Unterschied an – so schien eine peritherapeutische, ausgeprägte Grad III-IV-Anämie zum Zeitpunkt des Therapieendes einem verminderten Allgemeinzustand zu begünstigen (medianer KI 65 %; Range 20 % bis 80 %). Hiervon waren allerdings nur neun Patienten betroffen. Die 89 Patienten mit einem Hämoglobin-Nadir des Schweregrades 0 bis II dagegen erreichten einen posttherapeutischen KI von durchschnittlich 70 % (Minimum 30 %; $p = 0,02$).

Keinen Einfluss auf den Verlauf des Karnofsky-Index hatte der Thrombozyten- sowie der Leukozyten-Nadir-Schweregrad ($p > 0,05$).

Zwischen den beobachteten nephrotoxischen Nebenwirkungen (Kreatinin-Erhöhung) und dem Allgemeinzustand der Patienten (peri- beziehungsweise posttherapeutisch oder zum Zeitpunkt der Nachsorge) bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,08$). Auch war kein statistisch

signifikanter Einfluss zwischen den maximal erreichten Schweregraden der Laborwerte Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten auf den planmäßigen Verlauf der Bestrahlung beziehungsweise der Chemotherapie nachweisbar ($p > 0,05$).

3.8.10 Dauer des stationären Aufenthaltes

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer des stationären Aufenthaltes und dem posttherapeutischen Allgemeinzustand / Karnofsky-Index ($p = 0,001$; $R = -0,35$). So hatten Patienten mit einem stationären Aufenthalt von weniger als vier Wochen durchschnittlich einen posttherapeutischen KI von mehr als 70 % im Vergleich zu Patienten mit einem stationären Aufenthalt von mehr als sieben Wochen und einem posttherapeutischen KI von durchschnittlich 62 %.

Tabelle 51: Deskriptive Darstellung des posttherapeutischen Allgemeinzustandes (KI %) in Abhängigkeit von der Dauer des stationären Aufenthaltes

Dauer stationärer Aufenthalt	Gesamtanzahl N	posttherapeutischer Allgemeinzustand (KI %)		
		<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
< 3 Wochen	27	80	20	100
3-4 Wochen	15	80	50	100
4-5 Wochen	14	70	50	90
5-7 Wochen	18	70	30	80
> 7 Wochen	12	65	40	80

3.9 Ereignisdatenanalyse / Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit betrug zum Zeitpunkt der Analyse 74,8 % (80 von 107 berücksichtigten Patienten) bei einer Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,5 % und einer Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 64,4 %. Der Median der Überlebenszeit für das Patientenkollektiv (Zeitraum vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Datum der zuletzt erfolgten Kontrolluntersuchung beziehungsweise Tod) lag bei 1,0 Jahren mit einer Spannweite von 1,2 Monaten bis 11,1 Jahren. In die Analyse gingen die Daten von 107 Patienten des Kollektivs ein; von 6 Patienten konnte aufgrund mangelhafter Daten keine Berechnung des Überlebenszeitraums vorgenommen werden.

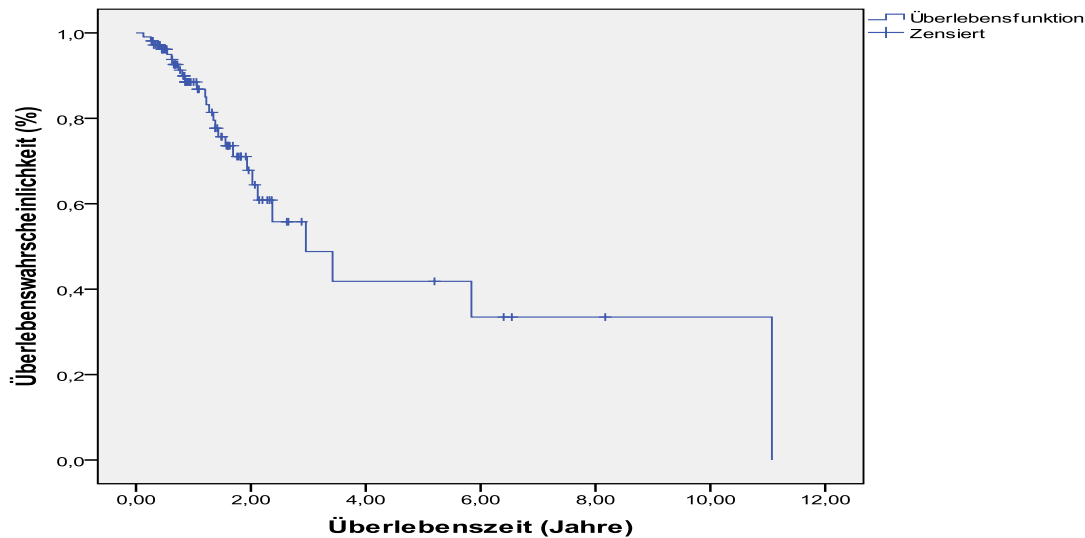


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzung für die Überlebenszeit aller berücksichtigter Patienten (n = 107)

In diesem Zeitraum verstarben insgesamt 27 Patienten (23,9 %). Drei Todesfälle konnten sicher auf den Tumorerkrankung (Progress, Blutungen etc.) zurückgeführt werden, sieben Patienten verstarben an nicht-tumorbedingten Ursachen. Von 17 Patienten war die Todesursache nicht in den Akten vermerkt worden. Drei Patienten verstarben innerhalb von 14 Tagen nach der zuletzt verabreichten Bestrahlungsfraction. Die Todesursache der drei kurz nach einer Bestrahlungseinheit verstorbenen Patienten (Carboplatin 1, Cisplatin 2) war in keinem der Fälle eindeutig tumorbedingt.

3.10 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Es wurden ausgewählte Faktoren statistisch ausgewertet, welche einen potentiellen Einfluss auf das Überleben insgesamt haben.

3.10.1 Geschlecht

Ein geschlechtsspezifischer Überlebensunterschied war nicht festzustellen (Log Rank = 0,88). Von den verstorbenen Patienten waren 74,1 % männlich und 26 % weiblich.

3.10.2 Tumorresektion

Das Gesamtüberleben der der adjuvant-therapierten Patienten betrug 93,56 % (29 von 31 Patienten) bei einer Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 96,7 %. Bei 92,6 % der verstorbenen Patienten war keine Tumorresektion erfolgt (25 von 27 Patienten). Die Analyse der Überlebenszeiten geschieht unter Vorbehalt aufgrund der kleinen Fallzahl der Verstorbenen.

Für die adjuvant therapierten Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit (Zeitraum ausgehend von Zeitpunkt des histologischen Gutachtens bis zur zuletzt wahrgenommener Nachbeobachtung beziehungsweise Zeitpunkt des Todes) 2,2 Jahre (Spannweite 0,12 bis 1,97 Jahre) im Vergleich zu der medianen Überlebenszeit der primär radiochemotherapierten Patienten von 2,37 Jahren (Spannweite 1,27 bis 3,4 Jahre). Es ließ sich mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Log-Rank-Test zwischen den adjuvant (n = 31) und den primär mittels Radiochemotherapie (n = 82) therapierten Patienten kein Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen (Log Rank = 0,08).

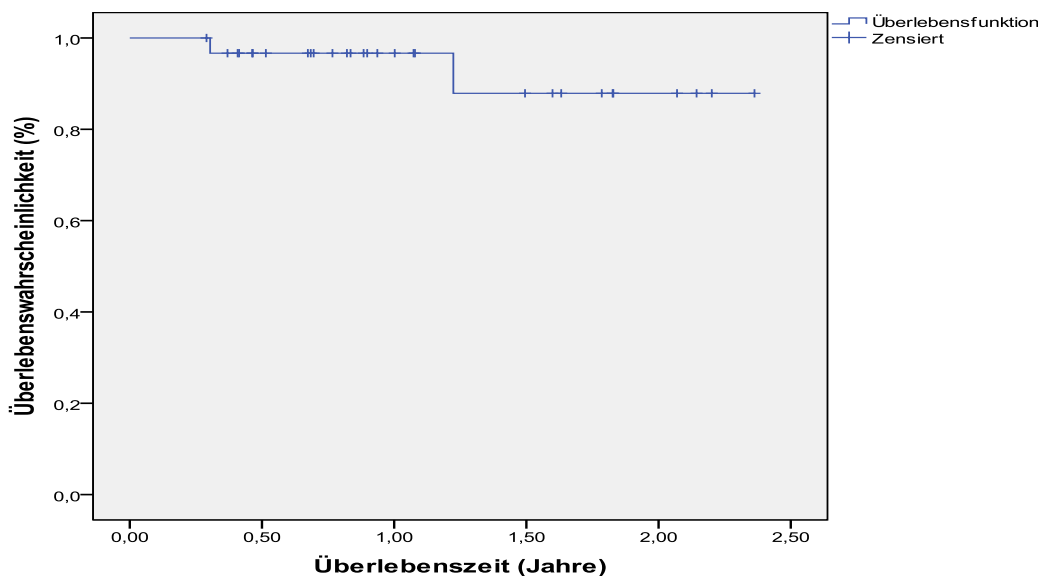


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzung für die Überlebenszeit aller berücksichtigter Patienten unter adjuvanter Radiochemotherapie (n = 31)

3.10.3 Cisplatin versus Carboplatin

Es verstarben im Beobachtungszeitraum 16,7 % in der Cisplatin-Gruppe (11 von 66 Patienten) und 39,0 % der Patienten der Carboplatin-Gruppe (16 von 41 Patienten). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Cisplatin beziehungsweise Carboplatin wiesen keinen signifikanten

Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Logrank-Test, $p = 0,39$). In Tabelle 52 sind die Überlebensanalysen für das Patientenkollektiv insgesamt sowie für die Zytostatika Cisplatin und Carboplatin einander gegenübergestellt. In die Analyse gingen die Daten von 107 Patienten des Kollektivs ein; von 6 Patienten konnte aufgrund mangelhafter Daten keine Berechnung des Überlebenszeitraums vorgenommen werden.

Tabelle 52: Übersicht über das therapieassoziierte mediane Überleben

	Anzahl	Überleben	<i>p</i> -Wert
		Median (Range)	
	<i>n</i> (%)	Jahre	
Patientenkollektiv insg.	107 (100)	1,0 (0,1 - 11,1)	
Cisplatin	66 (58,4)	0,9 (0,1 - 11,1)	
Carboplatin	41 (36,3)	1,4 (0,3 - 6,4)	0,39

Die mediane Überlebenszeitdifferenz (Zeitpunkt histologische Erstdiagnose bis Todeszeitpunkt beziehungsweise Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchung) betrug 0,9 Jahre in der Cisplatin-Gruppe (Range 0,1 bis 11,1 Jahre) und 1,4 Jahre in der Carboplatin-Gruppe (Range 0,3 bis 6,4 Jahre).

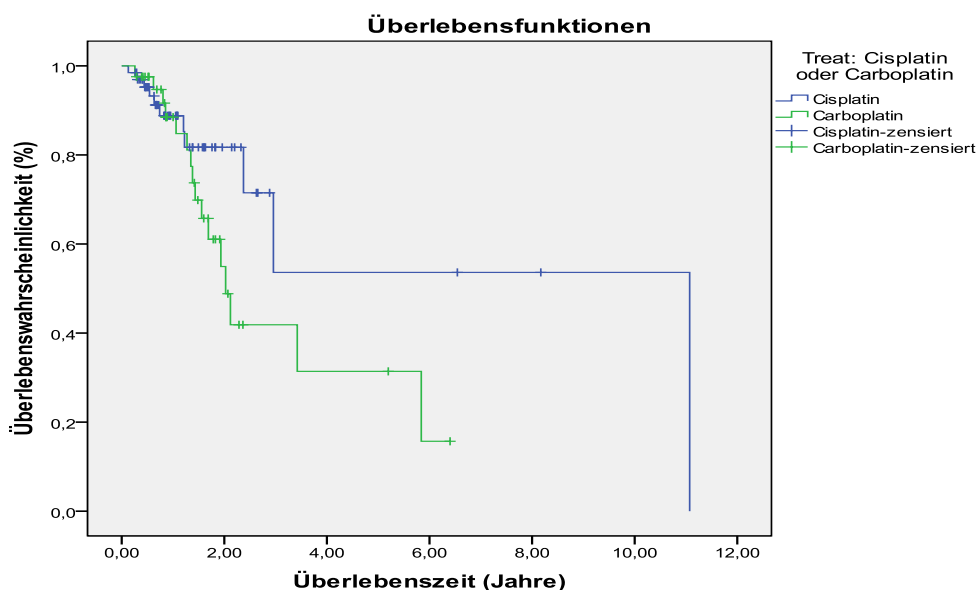


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzung für die Überlebenszeit aller berücksichtigten Patienten in Abhängigkeit von der gewählten simultanen Chemotherapie

4 Diskussion

Eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit der Strahlentherapie ist seit gut einem Jahrzehnt der Therapiestandard bei fortgeschrittenen Tumoren des HNO-Bereichs. Dies gilt für inoperable Tumoren wie auch für bestimmte Risikokonstellationen nach primärer Operation in der adjuvanten Situation. Die kombinierte Radiochemotherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung die Prognose der Patienten. Insbesondere die Metaanalyse von Pignon 2000 zeigte unter Einschluss von sechs randomisierten Studien (861 Patienten) eine signifikante Überlegenheit für die simultane Radiochemotherapie mit Platinderivaten im Vergleich zum neoadjuvanten Therapieregime hinsichtlich des Fünf-Jahres-Überlebens von 8 %. Diese Ergebnisse konnten in dem im Jahr 2009 erschienenen Update mit 93 randomisierten Studien (mehr als 17.000 Patienten) bestätigt werden (Pignon et al. 2009).

Im Jahre 2006 wurde mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab eine neue Substanz für die Kombination mit der Strahlentherapie bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren zugelassen. Als systemische Monotherapie simultan zur Bestrahlung zeigte Cetuximab im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung eine Verlängerung der lokoregionären Tumorkontrolle um 9,5 Monate (24,4 versus 14,9 Monate) sowie des Gesamtüberlebens um 19,7 Monate (49,0 versus 29,3 Monate) (Bonner et al. 2006). Diese Ergebnisse entsprechen etwa denen der simultanen Chemotherapie (Levy et al. 2011), auch wenn ein direkter Vergleich in kontrollierten randomisierten Studien noch aussteht.

Zielstellung dieser Arbeit war ein Vergleich der beiden Platinderivate Cisplatin und Carboplatin in der simultanen kombinierten Radiochemotherapie fortgeschrittener HNO-Tumoren. Beide Chemotherapeutika werden regelmäßig simultan zur Bestrahlung verwendet, wenn auch Cisplatin bei der Mehrzahl der veröffentlichten Studien zum Einsatz kam. Da Cisplatin und Carboplatin Unterschiede bei der Applikation und im Nebenwirkungsspektrum aufweisen, sollten mögliche Unterschiede in der Anwendung, der Toleranz und im Überleben untersucht werden.

In die Analyse der vorliegenden Arbeit gingen die Daten von 113 Patienten mit Kopf-Hals-Tumor ein, welche zwischen 1995 bis 2008 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt wurden (72 Patienten Cisplatin, 41 Patienten Carboplatin). Da Cetuximab erst seit 2006 zur Therapie fortgeschrittener HNO-Tumoren zugelassen wurde und somit erst kurze Nachbeobachtungszeiten und geringe Fallzahlen vorliegen, wurden diese Patienten nicht in diese Arbeit mit eingeschlossen. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv erhoben und

hinsichtlich möglicher Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum, in der Toleranz der Therapie und im Überleben untersucht.

Bei **den akuten therapieassoziierten Nebenwirkungen** wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei der Dysphagie, dem Hauterythem und der Thrombozytopenie festgestellt.

Mit 40,5 % war die Rate einer höhergradigen Dysphagie in der Gruppe der mit Carboplatin behandelten Patienten etwa doppelt so hoch als bei den mit Cisplatin behandelten Patienten (22,2 %). Eine höhere Rate an Dysphagien des Schweregrades III bis IV unter simultaner Gabe von Carboplatin findet in der Literatur keine Entsprechung. Allerdings lassen sich aktuell keine Veröffentlichungen von Cisplatin- und Carboplatin-vergleichenden Studien mit diesem Schwerpunkt finden. In einer Studie von Fountzilas und Mitarbeiter (1995) über die Effektivität einer simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin (400 mg/m² an den Tagen 2, 22 und 42) wurden 39 Patienten mit fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumoren analysiert. Hier wurde unter der Therapie eine Rate von 5 % für das Auftreten von Dysphagien festgestellt (keine Gradangaben). Bourhis und Mitarbeiter haben in einer randomisierten Phase III-Studie (GORTEC 99-02, 2012) die simultane konventionelle Radiochemotherapie mit Carboplatin (+ 5-FU) der alleinigen akzelerierten beziehungsweise der sehr akzelerierten Radiotherapie gegenübergestellt. Hier ergab sich für 60 % der Patienten in der konventionellen Radiochemotherapie-Gruppe unter Carboplatin (158 von 265 Patienten) eine peritherapeutische Indikation für eine Ernährungssonde im Vergleich zu 70 % (unter sehr akzelerierter Radiotherapie) beziehungsweise 64 % (unter akzelerierter Radiotherapie). In der Studie von Forastiere und Mitarbeiter mit 324 Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom erhielten 171 Patienten simultan zur Radiotherapie Cisplatin mit 100 mg/m² am Tag 1, 21 und 43. 171 Patienten erhielten eine alleinige Strahlentherapie (70 Gy GD / 2 Gy ED / 35 Fraktionen). In dieser Studie war die Rate höhergradiger Dysphagien mit simultaner Radiochemotherapie deutlich erhöht (35 % vs. 19 %) (Forastiere et al. 2003). Einen Anstieg der Dysphagie-Rate unter der kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie haben auch Bernier und Mitarbeiter (2004) festgestellt (12 % zu 10 %, keine Grad-Angaben). Die simultan zur Bestrahlung von HNO-Tumoren applizierte Chemotherapie erhöht somit die Rate der Dysphagie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Angaben zur Inzidenz höhergradiger Ausprägungen sind aber sehr unterschiedlich. Ursache hierfür könnten unterschiedliche Bestrahlungstechniken, Zielvolumenkonzepte, Dosierungen und Erfassungskriterien sein. Aus bisherigen Veröffentlichungen lässt sich ein Unterschied der Ausprägung der Dysphagie zwischen verschiedenen Chemotherapeutika nicht ableiten.

In der vorliegenden Arbeit wiesen 49,6 % der Patienten bereits vor Beginn der Therapie eine Dysphagie aufgrund der Erkrankung beziehungsweise in Folge der operativen Behandlung auf. Zur Sicherstellung der Nahrungszufuhr erhielt die Mehrzahl der Patienten bereits prätherapeutisch prophylaktisch eine PEG-Sonde. Um den Schluckakt weiterhin zu trainieren, wurden die Patienten trotz PEG-Anlage dazu angehalten, noch oral so viel wie möglich Nahrung beziehungsweise Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Trotzdem bestand zum Zeitpunkt der Nachsorge noch bei 22,1 % der Patienten eine höhergradige Dysphagie, beziehungsweise eine unveränderte PEG-Abhängigkeit. Die Ursache der persistierenden Dysphagie kann nicht ausschließlich auf die Radiochemotherapie zurückgeführt werden. Vielmehr ist hierbei eine Kombination zwischen den Folgen der operativen Behandlung, anatomischer Veränderungen, aber auch zäher Schleimbildung ursächlich. So fand sich posttherapeutisch eine annähernd gleiche Verteilung der Dysphagie-Rate zwischen den Zytostatika-Gruppen.

Ein lokales Hauterythem des Schweregrades III bis IV der Bestrahlungsregion trat insgesamt bei 23,9 % der Patienten auf. Dabei kam es statistisch signifikant häufiger unter Carboplatin zu einem höhergradigen Erythem (34,1 % unter Carboplatin versus 18,1 % unter Cisplatin; $p = 0,05$). Die Potenzierbarkeit aller Nebenwirkungen durch die Kombination von radio- und chemotherapeutischen Regimen wurde bereits vielfach bestätigt (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004). Die Cisplatin- und Carboplatin-vergleichenden Analysen von Rades et al. (2011) ergaben allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der radiogenen Hautreaktionen. Hingegen wurde in der Cisplatin- und Carboplatin-vergleichenden Studie unter Gasparini et al. (1993) ein signifikant häufigeres Auftreten von Stomatitiden unter Cisplatin beobachtet. Auch Chitapanarux et al. (2007) stellten in ihren Analysen der Toxizität der Radiochemotherapie bei der Behandlung von nasopharyngealen Tumoren ein gehäuftes Auftreten von höhergradigen Mukositiden unter Cisplatin fest. Das Ergebnis war allerdings nur schwach signifikant. Für das Auftreten einer Mukositis konnte dagegen in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der hämatotoxischen Nebenwirkungen wurden bei 29,3 % der Patienten aus der Carboplatin-Gruppe und 4,3 % der Patienten aus der Cisplatin-Gruppe Thrombozytopenien der Schweregrade III-IV festgestellt ($p < 0,001$). In einem Fall war aufgrund der schweren myelotoxischen Nebenwirkungen ein Wechsel von Carboplatin zu Cisplatin erfolgt. Demnach wirkt sich Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin wesentlich myelotoxischer auf die Thrombozytogenese aus. Dieses Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt. Calvert et al. (1982) berichten von einer dosislimitierenden Myelosuppression mit Thrombozytopenien bei etwa einem Drittel der Patienten

unter Carboplatin. In einer randomisierten Studie von De Andrés et al. (1995) wurden Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit 5-FU, als neoadjuvantes Therapiekonzept bei der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren einander gegenübergestellt. Auch hier fiel ein signifikant häufigeres Vorkommen von Thrombozytopenien unter Carboplatin auf ($p < 0,001$). In der vorliegenden Analyse konnte eine Tendenz zu einem gehäuften Auftreten von höhergradigen Leukozytopenien unter Carboplatin festgestellt werden (41,5 % unter Carboplatin versus 25,7 % unter Cisplatin; $p = 0,09$). Dieses würde im Vergleich das größere myelotoxische Potential Carboplatins bestätigen, allerdings war dieses Ergebnis in anderen Studien bisher nicht zu beobachten.

Bei anderen akuten therapieassoziierten Nebenwirkungen bestand kein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dies trifft insbesondere zu für die häufig auftretenden Nebenwirkungen wie Leukozytopenie, Anämie, Xerostomie, Mukositis und der gastrointestinalen Beschwerdesymptomatik, aber auch für seltenere Ereignisse wie Nephro- und Neurotoxizität. Diese Ergebnisse finden sich nur teilweise in anderen Studien wieder.

Aufgrund der unterschiedlichen Toxizitätsprofile wird in der klinischen Routine Carboplatin bei vorbestehender Niereninsuffizienz, Neuropathie oder relevanter Hörschädigung dem Cisplatin vorgezogen. Allerdings ergab sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich der posttherapeutischen Serum-Kreatinin-Konzentration. Dies spricht für die mittlerweile erfolgreiche Prophylaxe der Nephrotoxizität unter Cisplatin mittels geeigneter Supportivmaßnahmen wie der Hyperhydratation und forcierten Diurese (Ries & Klastersky 1986). Dennoch war in der vorliegenden Arbeit in 5 Fällen ein Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin vor allem aufgrund der Verschlechterung der Nierenfunktion (beziehungsweise einem Anstieg der Kreatinin-Werte) erfolgt.

Das stärker ausgeprägte otoxische Potential Cisplatin (im Vergleich zu Carboplatin) konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Indes wurde in einer Studie unter W. Delb et al. (1993) ein Vergleich zwischen Cisplatin und Carboplatin bezüglich der Ototoxizität am Meerschweinchen-Modell durchgeführt, welcher ergab, dass das ototoxische Potential Carboplatins weniger als ein Neuntel des Cisplatin-Potentials beträgt. Zurückzuführen ist das Ergebnis der vorliegenden Arbeit am ehesten darauf, dass Patienten mit vorbekannten Einschränkungen des Hörvermögens Carboplatin als Mittel der Wahl erhielten. Limitierend muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit die prä- und posttherapeutischen Tonaudiogramme oftmals nicht in den Akten aufzufinden waren, vor allem, weil der Hörstatus

zumeist extern von ambulanten Fachärzten erhoben wurde. Daher musste auf Informationen der Aufzeichnungen (anamnestische Befunde über Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Protokolle des Krankenpflegepersonals) zurückgegriffen werden, weswegen eine eindeutige und objektive Bewertung nicht immer möglich war.

In der vorliegenden Studie konnte auch das häufigere Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen unter Cisplatin nicht bestätigt werden. Allerdings wäre bei einer derartigen Fragestellung die prospektive Erhebung mittels eines standardisierten Fragebogens empfehlenswerter. Die retrospektiv erhobenen Daten sind somit unter Berücksichtigung eventueller Mängel hinsichtlich der Vollständigkeit und Aussagekraft zu interpretieren.

Als **späte radiogene Nebenwirkungen** werden Beschwerden definiert, die zum Teil deutlich später als drei Monate nach Therapie auftreten und zum größten Teil persistieren. Retrospektive Analysen früherer Studien belegen vor allem bei multimodalen Therapiekonzepten ein vermehrtes Vorkommen an später Toxizität. Die Xerostomie gilt als die häufigste und gravierendste chronische Nebenwirkung nach der Bestrahlung von Tumoren im HNO-Bereich. Die offensichtliche Reversibilität der Xerostomie im gesamten Patientenkollektiv von periinterventionell 7,1 % auf posttherapeutisch 3,5 % lässt sich auch zurückführen auf eine gute Planung des Zielvolumens unter Ausschluss der Speicheldrüsen (Munter et al. 2004). Rades et al. (2012) stellten in ihrer retrospektiven Vergleichsstudie zwischen den beiden Platinderivaten (simultan zur Radiotherapie) hinsichtlich der spättoxischen wie auch der akuttoxischen Effekte, keinen Unterschied fest. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Unterschied zwischen den Behandlungsregimen zugunsten Carboplatins festgestellt für die Entwicklung eines postradiogenen Trismus sowie bezüglich der Dysphonie. Diese Unterschiede ließen sich periinterventionell noch nicht nachweisen. Auch finden sich in der Literatur keine Aussagen diesbezüglich, so dass eine Interpretation als potentiell synergistisch toxische Nebenwirkung der Radiochemotherapie mit Cisplatin nicht möglich ist.

Bei der Interpretation der Spättoxizitäten müssen die unterschiedlichen Zeitdifferenzen der Nachsorgeuntersuchungstermine zum Therapiebeginn berücksichtigt werden. So erfolgte die Nachuntersuchung in einer zeitlichen Spannbreite von 1,5 Monaten bis zu 4,4 Jahren. Auch bestand bei einigen Patienten zur Zeit der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung eine palliative Situation aufgrund eines Rezidives oder Progresses, weswegen einige Symptome nur schwer auf Spätfolgen der kombinierten Radiochemotherapie zurückgeführt werden können.

Bei der Interpretation der Nebenwirkungen muss insgesamt auch berücksichtigt werden, dass die klinischen Einteilungen durch einen Arzt vorgenommen wurden, was subjektiven Kriterien

unterliegt und schlecht zu verallgemeinern ist. Aufgrund der teilweise lückenhaften und undifferenzierten Dokumentation von Symptomen und Nebenwirkungen kann auch eine Objektivität in der retrospektiven Erfassung der Nebenwirkungen teilweise nicht gewährleistet werden. Das retrospektive Erfassen von Datenmaterial anhand von Patientenakten ist häufig mit großen Schwierigkeiten verbunden. Somit stellt sich auch die Frage, inwieweit neue computergestützte Dokumentationsverfahren in die Bewältigung des Datenflusses bei Studien, zum Beispiel mit klinischem Design, eingebunden werden können.

Es konnte im analysierten Patientenkollektiv insgesamt kein eindeutig interpretierbarer Zusammenhang zwischen typischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie zum Beispiel Mukositis oder Xerostomie und der Wahl der Zytostatika festgestellt werden. In einer retrospektiven Studie durch das Team um D. Rades (2011) wurde im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie das Cisplatin-Regime dem Carboplatin-Regime gegenübergestellt und hinsichtlich ihrer therapeutischen lokoregionären Effizienz, des Gesamtüberlebens und chemotoxischen Potentials analysiert. Auch hier war kein Unterschied im akuten beziehungsweise späten Toxizitätsprofil der beiden Zytostatika festzustellen. Allerdings ist eine Potenzierbarkeit der Nebenwirkungen durch synergistisch-toxische Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie in vielen Studien nachgewiesen worden. So wurde im Rahmen der EORTC-Studie (Bernier et al. 2004) eine fast doppelt so hohe Rate akuter Toxizität bei den Patienten unter der adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen postoperativen Strahlentherapie (41 % versus 21 %) festgestellt. Dagegen ergaben sich bezüglich der Spättoxizität keine Unterschiede. Auch bei der RTOG 9501-Studie (Cooper et al. 2004) ergaben sich vermehrte akute Toxizitäten bei der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung (77 % versus 34 %). Daher sollte eine Intensivierung der simultanen Radiochemotherapie durch höher dosierte oder effektivere Chemotherapeutika kritisch geprüft werden, da in Folge der toxischen Kombinationen die Lebensqualität der Patienten noch weiter eingeschränkt werden kann.

Über den Vergleich der beiden Radiochemotherapie-Konzepte hinaus wurden in der vorliegenden Arbeit auch weitere potentiell prognostische Faktoren analysiert. So scheint der Verlauf der Radiochemotherapie entsprechend des Therapieprotokolls laut den Ergebnissen multivariater Analysen von Chitapanarux et al (2007) und Homma et al (2004) eine wichtige Rolle hinsichtlich der therapeutischen Ergebnisse zu spielen. In der vorliegenden Arbeit konnte nur bei rund 44 % des Gesamtkollektives die Chemotherapie kontinuierlich durchgeführt und entsprechend des Therapieprotokolls beendet werden. Dabei musste in der Carboplatin-Gruppe signifikant häufiger

die Chemotherapie vorzeitig beendet werden als in der Cisplatin-Gruppe (32 % versus 14 %, $p = 0,03$). Insgesamt konnte die Chemotherapie in der Cisplatin-Gruppe häufiger entsprechend des Protokolls durchgeführt werden, im Vergleich zu der Carboplatin-Gruppe (50 % versus 32,4 %, $p = 0,09$). Im Kontrast dazu stehen die Ergebnisse der Studie von Chitapanarux et al. (2007). Hier konnten bei 77 % der Carboplatin-Gruppe alle Zyklen der simultanen Chemotherapie appliziert werden im Vergleich zu nur 59 % der Cisplatin-Gruppe. Auch in der Studie um Homma et al (2004) ergaben sich unter Cisplatin häufiger Unterbrechungen und Abbrüche der Chemotherapie als unter Carboplatin. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass bei beiden genannten Studien eine Randomisierung der Behandlungsgruppen erfolgte, im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit, in welcher Carboplatin als Alternative zu Cisplatin appliziert wurde. Somit ist das Ergebnis unter Beachtung der Indikationen für Carboplatin als Mittel der zweiten Wahl, etwa bei vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen, Einschränkungen der Nierenfunktion oder vermindertem Allgemeinzustand, zu interpretieren. Eine Pausierung der Therapie oder die Indikation für einen Wechsel des Therapiekonzeptes war in beiden Behandlungs-Gruppen annähernd gleich. Kwong et al. (1997) beobachteten in einer Studie über den Einfluss von Unterbrechungen oder Verlängerungen der Strahlentherapie für nasopharyngeale Tumoren eine Verschlechterung der lokoregionären Kontrolle um 3,3 % für jeden Tag der Therapiepause. In Anlehnung an diese Ergebnisse wurden in der Analyse der vorliegenden Arbeit daher auch kurze unplanmäßige Unterbrechungen (< 3 Tage) berücksichtigt. Hingegen wurden in der Studie von Homma et al. erst Unterbrechungen der Radiochemotherapie von mehr als 15 Tagen als relevant gewertet. Interessant ist, dass sich die beiden Behandlungsgruppen insgesamt nicht hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthalts unterschieden ($p = 0,11$). Aufgrund der Vielfältigkeit und der kleinen Fallzahlen konnte keine Klassifizierung der Gründe für eine Pausierung oder einen Abbruch vorgenommen beziehungsweise analysiert werden.

Der prognostische Wert des Allgemeinzustandes wurde von Lee et al (1998) und Tribius et al. (2009) beschrieben. So waren in der Multivarianzanalyse von Tribius et al. mit dem Vergleich von alleiniger Cisplatin-Applikation versus Cisplatin plus 5-FU die Therapieergebnisse, vor allem hinsichtlich des metastasenfrenen Überlebens, unter anderem signifikant assoziiert mit dem Hämoglobin-Wert vor der Strahlentherapie sowie einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG performance status). In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an diese Ergebnisse auch ein Schwerpunkt der Analyse auf den Allgemeinzustand der Patienten im Verlauf der Therapie gelegt. Es ergab sich im Verlauf der Therapie eine Verminderung des Karnofsky-Index auf durchschnittlich 60 %. Dieses spricht subjektiv für eine insgesamt akzeptable Toleranz der Therapie. Bei der

Interpretation der beobachteten Signifikanzen zwischen den Behandlungsgruppen und dem prä- als auch dem peritherapeutischen Allgemeinzustand muss man berücksichtigen, dass in der Regel Patienten mit multimorbiden Status und einem reduzierten Allgemeinzustand oder Kontraindikationen für Cisplatin als Therapeutikum der zweiten Wahl Carboplatin erhalten. Dementsprechend haben Patienten, welche Carboplatin erhalten, häufig einen verminderten prätherapeutischen Allgemeinzustand (Medianer KI unter Carboplatin: 81,7 % versus medianer KI unter Cisplatin: 89,0 %; $p < 0,01$). Trotzdem scheint sich peritherapeutisch der Unterschied zugunsten der Cisplatin-Therapie zu verstärken (mittlerer peritherapeutischer KI 56,8 % (Cisplatin) versus 44,3 % (Carboplatin)). Allerdings kam es gegen Ende der Therapie zu einer Angleichung des allgemeinen Befindens, was für ein ähnliches Verträglichkeitsprofil der Zytostatika spricht. Angesichts der Steigerung des durchschnittlichen Allgemeinbefindens posttherapeutisch auf 70 % kann man von einer guten Prophylaxe beziehungsweise effizienten Therapie der Nebenwirkungen sprechen. Auch das in jeder Stufe der Therapie das Allgemeinbefinden vieler Patienten mit „sehr gut“ (KI 100 %) bewertet wurde, muss als allgemein günstig bewertet werden.

Der Einfluss des Allgemeinzustandes ist nur in wenigen Studien bisher analysiert worden. Dennoch ist ein schlechter Allgemeinzustand möglicherweise mit niedrigen Hämoglobin-Werten assoziiert, für welche ein ungünstiger Einfluss auf das Therapieergebnis bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen unter Radiochemotherapie bestätigt wurde (Denis et al. 2004, Overgaard et al. 1986, Semrau et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit ließ sich der Zusammenhang zwischen dem Hämoglobin-Nadir und dem Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt des zuletzt verzeichneten Nachsorgetermins signifikant darstellen ($p = 0,02$). Folglich haben Patienten mit einem leichten Hämoglobin-Abfall (Schweregrades 0 bis I) einen besseren peritherapeutischen Allgemeinzustand als Patienten mit einem mäßigen bis schweren Anämie (Schweregrades II bis IV) (71,9 % versus 28,1 %). Die Anämie gilt als ungünstiger Prognosefaktor im Rahmen einer Tumorerkrankung, da sie über eine verminderte Oxygenierung des Tumorgewebes zu einer Ausprägung therapieresistenter Zellen führen kann. So gehen prätherapeutische Hämoglobin-Werte innerhalb des Referenzbereiches mit einer verbesserten Prognose hinsichtlich der lokalen Kontrolle und des Überlebens einher (Overgaard et al. 1986). Auch eine multizentrische Studie an der Kölner Universität unter R. Semrau konnte nachweisen, dass prätherapeutische Hämoglobin-Werte unter 12,7 g/dL mit einer schlechteren Prognose korrelierten, verglichen mit Werten von bis zu 13,8 g/dL. Dagegen hatten Werte über 13,8 g/dL keinen sichtbaren Einfluss auf die Prognose (Semrau et al., 2006). Darüber hinaus gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass durch eine gesteigerte Tumoroxygenierung auch die Sensitivität des Gewebes auf die Radio- und Chemotherapie erhöht

werden kann (Harris 2002). Des Weiteren wies die statistische Analyse nach, dass ein signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Nadir-Werten des Hämoglobins und einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes besteht ($R = -0,320$; $p = 0,001$). Wahrscheinlich resultiert dieses aus einer verlängerten und intensivierten pflegerischen und therapeutischen Maßnahmen sowie häufiger indizierten Pausierungen der kombinierten Radiochemotherapie oder dem verzögerten Beginnen der Zyklen. Dieses wurde allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht weiter differenziert. Diese Ergebnisse werfen die Frage nach einer prätherapeutischen Substitution vor allem bei Patienten mit grenzwertigen Hämoglobin-Werten auf. Die Korrektur einer bestehenden Anämie würde potentiellen exazerbierten Krankheitsverläufen vorbeugen, die Transfusionsbedürftigkeit minimieren und auch, um das physische und psychische Befinden des Patienten zu verbessern. Aufgrund der signifikanten Korrelation des Hämoglobinwertes mit der Tumoroxygenierung sollte infolge des Hämoglobin-Anstieg auch eine Steigerung der Effizienz der Tumorthherapie möglich sein. In einer Studie um Glaser et al. konnte gezeigt werden, dass eine Korrektur einer bestehenden Anämie durch rekombinantes menschliches Erythropoetin (rHuEPO) zu einer signifikanten Verbesserung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie führen kann (Glaser et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation der prätherapeutischen Ausgangswerte mit den Nadir-Werten während des Therapieverlaufs (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten) nachgewiesen werden, was eine Verwendung als prognostischer Marker möglich machen könnte. Die Ausprägung des Nadirs der Laborwerte Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten korreliert allerdings nicht signifikant mit dem planmäßigen Verlauf von Strahlen- oder Chemotherapie. Auch ließ sich die prognostische Aussagekraft der prätherapeutischen Laborparameter auf das Überleben nicht bestätigen. Der deutschen Phase-III-Studie ENHANCE zufolge hat sich die prophylaktische Gabe von Erythropoetin (epoetin β) als Erythrozyten-Wachstumsfaktor sogar als ungünstig auf das lokoregionäre progressionsfreie Überleben erwiesen (Henke 2003). Dennoch dürfen die Auswirkungen eines prätherapeutisch erniedrigten Hämoglobinwertes bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich nicht unterschätzt werden. Sowohl publizierte Daten als auch die Beobachtungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass das Vorliegen einer Anämie als wesentlicher zusätzlicher Risikofaktor bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren gewertet werden muss. Ab welchem Hämoglobin-Wert eine Korrektur eine sinnvolle Therapieoption darstellt und mittels welcher Therapie diese erreicht wird vor allem hinsichtlich einer Wirkung auf die Tumor-Oxygenierung müssen weitere Ergebnisse multizentrischer Studien zeigen.

Wie bereits beschrieben, ist die Erfassung des Allgemeinzustandes der Patienten im Verlauf der Behandlung ein nicht zu vernachlässigender, wenn auch schwer zu erfassender, Faktor in Analysen zur Therapieerträglichkeit und -effizienz. Der protektive Effekt von Familie und Ehe auf das Befinden vor allem von Tumorpatienten ist bereits in verschiedenen Sozialstudien bestätigt worden. So dominieren laut einer an zwei deutschen Universitätskliniken durchgeführten Fall-Kontroll-Studie vor allem unverheiratete Tumorpatienten gegenüber den Kontrollen (25,8 % versus 11,8 %, $p < 0,001$). Auch waren Patienten mit Fachhochschul- oder Universitätsausbildung signifikant weniger häufig betroffen als in den Kontrollen (9,6 % versus 24,4 %, $p < 0,001$) (Maier et al. 1990). Im analysierten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit konnte circa die Hälfte der Patienten (42,5 %) auf einen familiären Hintergrund zurückgreifen, knapp ein Drittel der Patienten (27,4 %) lebte alleine. Die Mehrheit der Patienten (61,8 %) war bereits pensioniert, 11,2 % waren arbeitslos. In der vorliegenden Studie wurden diese Effekte anhand der Tumorprogredienz, dem Therapieverlauf sowie dem Allgemeinzustand prä- und posttherapeutisch und zum Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchung gemessen. Es konnte kein Unterschied zwischen den Verheirateten, Partnern einer Lebensgemeinschaft und alleine lebenden Patienten hinsichtlich der mehr oder weniger fortgeschrittenen primären Tumormanifestation festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen einer Studie aus Nigeria, in welcher bestätigt wurde, dass es keinen Unterschied bezüglich des Auftretens von oralen Plattenepithelkarzinomen in niedrig oder hohen sozialökonomischen Klassen unabhängig von der Exposition zu Alkohol und Nikotin gibt (Adeyemi et al. 2011). Auch hinsichtlich des kontinuierlichen Verlaufs der kombinierten Radiochemotherapie beziehungsweise Abbruchsituationen ergaben sich keine Unterschiede zu der sozialen Situation der Patienten. Allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, dass Patienten mit familiärem Hintergrund bei der Nachsorge einen um 20 % besseren durchschnittlichen Karnofsky-Index als allein lebende Patienten aufwiesen (KI 80 % versus 60 %). Noch auffälliger war der Unterschied im Vergleich zu Patienten, welche als Familienstand eine Lebensgemeinschaft angegeben hatten (KI 80 % versus 45 %). Eventuell bestätigt dies einen gewissen protektiven Effekt des familiären Rahmens. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Einbeziehung der Familie in Therapie und auch das posttherapeutische Procedere nicht zu unterschätzen ist, vor allem hinsichtlich des Zurückgewinnens von Lebensqualität. Im Falle eines allein lebenden Patienten ist die Einbindung in ein soziales Geflecht, beispielsweise im Sinne von Vermittlung von Selbsthilfegruppen, dem Patienten nahelegen. Auch sollte bei Patienten ohne Familie berücksichtigt werden, dass diese oftmals zu Hause über keine gesicherte anschließende Pflege und Versorgung verfügen, so dass die Mobilisation qualifizierter Pflegedienste über den

Sozialdienst des Krankenhauses in ausreichender Form notwendig ist. Posttherapeutisch war dagegen kein Unterschied bei den Unverheirateten beziehungsweise in Familie lebenden Patienten hinsichtlich des Allgemeinzustandes festzustellen, was für eine gute poststationäre Versorgung der Patienten durch den Sozialdienst des Klinikums Benjamin-Franklin der Charité Berlin spricht.

Die meisten Patienten (mehr als 90 %) hatten lokal deutlich fortgeschrittene Tumorstadien. Der Primärtumor befand sich vor allem im Bereich des Oropharynx und Hypopharynx, was sich mit den Ergebnissen vieler Studien deckt und typischerweise vor allem auf einen Nikotin- und Alkoholabusus, als die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepitheltumoren im Kopf-Hals-Bereich, zurückzuführen ist. In der vorliegenden Arbeit konnte eine sehr schlechte Differenzierung des Malignoms im Kopf-Hals-Bereich auf den Nikotinabusus zurückgeführt werden, auch wenn die Fallzahl der Kontrollgruppe sehr klein und damit nicht repräsentativ war. Aufgrund der unspezifischen Frühsymptome bei malignen Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich sowie auch angesichts des erhöhten Risikos bei Patienten mit Nikotin- und/oder Alkoholabusus könnte für Patienten mit derartigem Risikoprofil die Etablierung eines regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungsprogramms durch den Haus- und/oder Zahnarzt zu einer frühzeitigeren Diagnose mit verbesserten Heilungschancen führen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte dargestellt werden, dass das aktuelle Standardregime mit Cisplatin begleitend zur Radiotherapie in der Mehrheit der Fälle im Vergleich zur Therapie mit Carboplatin keinen signifikanten Vorteil bezüglich des therapeutischen Benefits bietet ($p = 0,39$). Auch in der Studie unter Forastiere et al. (1992) ergab sich kein Unterschied zwischen Cisplatin und Carboplatin hinsichtlich des Überlebens. Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im analysierten Patientenkollektiv ist mit 64,4 % vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Rades et al (2007), wo eine Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 63 % erzielt wurde. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass in der Studie von Rades et al. Cisplatin in einer höheren Dosis (100 mg/m² KÖ), aufgeteilt auf drei Zyklen, verabreicht wurde. Im Unterschied zu den genannten Studien ist in der vorliegenden Arbeit allerdings keine Randomisierung der Zytostatika-Gruppen erfolgt, so dass ein Vergleich oder eine Interpretation der Ergebnisse unter Vorbehalt erfolgen sollte.

Rades et al verglichen in einer 2012 veröffentlichten retrospektiven Studie Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit Radiotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx / Mundhöhle. Hinsichtlich der Drei-Jahres-Überlebensrate, dem Gesamtüberleben und der lokoregionären Kontrolle ergab sich hier ein signifikanter Vorteil für

Cisplatin gegenüber Carboplatin. Das Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit betrug bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,96 Jahren 74,8 %. Im Vergleich dazu lagen die Drei-Jahres-Überlebensraten der Studie um Rades et al. (2012) in der Cisplatin-Gruppe bei 78 % gegenüber 51 % in der Carboplatin-Gruppe ($p = 0,001$). Einschränkend muss hierbei bemerkt werden, dass dabei das Auftreten von lokalen Rezidive oder Fernmetastasen in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden konnte. Die Mehrheit der verstorbenen Patienten hatte als Zytostatikum Carboplatin (59,3 % im Vergleich zu 40,7 % Cisplatin) erhalten, was möglicherweise die geringere Potenz Carboplatins bestätigt ($p = 0,004$). Allerdings ist auch hier eine Interpretation aufgrund der kleinen Fallzahl der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen nicht möglich.

Als Nebenaspekt der vorliegenden Studie wurde auch ein Schwerpunkt auf die prätherapeutische prophylaktische PEG-Anlage gelegt. Das Auftreten von Komplikationen wie Infektionen, in diesem Bereich war eine häufige Ursache für Therapieunterbrechungen und exazerbierte Krankheitsverläufe. Nicht nur, dass Patienten mit Komplikationen der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) vor oder während der Radiochemotherapie häufiger zusätzliche antiemetische und analgetische Medikation in Anspruch nahmen; auch besteht offensichtlich eine signifikante Korrelation des Nikotinkonsums zu der Komplikationsrate der PEG-Sonde. Auch in der Studie unter Richter-Schrag et al. (2011) an 1041 Patienten mit PEG-Anlage wurde beobachtet, dass neben dem immunsupprimierenden Effekt der Radiochemotherapie der regelmäßige Nikotin- und/oder Alkoholabusus einen Hauptrisikofaktor für Komplikationen der PEG darstellt. Diskutabel ist daher, ob neben einer diesbezüglichen Aufklärung und Empfehlung auch die Etablierung einer fachlich versierten Unterstützung einer Nikotinkarenz sowohl eine verbesserte Effizienz der Therapie als auch eine verminderte Komplikationsrate der PEG bewirken könnte.

5 Zusammenfassung

Durch eine Vielzahl an Studien und auch in Meta-Analysen der letzten Dekade hat sich eine prinzipielle Überlegenheit der simultan kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin belegen lassen, so dass diese Therapie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungsstadien (Stadium III und IV) im Kopf-Hals-Bereich als Standard anzusehen ist. Der Verbesserung der Behandlungsergebnisse steht allerdings auch eine deutliche Zunahme an Akuttoxizität gegenüber.

In der vorliegenden Studie wurde die Toleranz der Zytostatika Cisplatin und Carboplatin kombiniert mit simultan verabreichter Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Kopf-Hals-Region in Abhängigkeit von verschiedenen Patientencharakteristika analysiert. Dazu wurden die Daten von 113 Patienten mit primärer Tumorerkrankung im Bereich Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx ausgewertet, welche im Zeitraum von 1995 bis 2008 am Benjamin Franklin, Charité Berlin, eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin kombiniert mit einer perkutanen Strahlungstherapie erhalten hatten. Die Kollektive waren hinsichtlich Patientenzahl, Tumorlokalisation, und -Ausdehnung sowie lokaler Metastasierung vergleichbar beziehungsweise wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Durchschnittlich erfolgte eine Fraktionierung von 2 Gray/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 72 Gray. Die Bestrahlung erfolgte über einen Zeitraum von sieben Wochen. 72 Patienten erhielten Cisplatin als Co-Chemotherapeutikum. Die durchschnittliche Cisplatin-Dosis von 20 mg/m² pro Tag wurde den Patienten in zwei Zyklen an fünf Tagen verabreicht. 41 Patienten erhielten als Zytostatikum Carboplatin, dosiert nach AUC 6 mit einer Gesamtdosis von 145 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Zyklen. Untersucht wurde, ob und welche Charakteristika der Patienten mit einer höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen korrelieren und welchen Einfluss ausgewählte Patientencharakteristika, Nebenwirkungen der Therapie und die Wahl des Chemotherapeutikums auf den Verlauf sowie auf das Überleben in dem Patientenkollektiv haben.

Innerhalb der vorliegenden Studie konnte die in verschiedenen Studien beschriebene größere Effizienz des Chemotherapeutikums Cisplatin bei der Behandlung des fortgeschrittenen plattenepithelialen Tumors der Kopf-Hals-Region nicht bestätigt werden. Auch die Vorteile einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Bei diesen Ergebnissen müssen jedoch auch die relativ kleinen Fallzahlen berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen fiel eine geringere myelotoxische Wirkung Cisplatins auf, vor allem hinsichtlich des thrombozytären Zellanteils, bei ansonsten ähnlichen beziehungsweise nicht signifikant unterschiedlichen Komplikationsprofilen der

Zytostatika. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit der verglichenen Chemotherapie-Konzepte konnten nicht festgestellt werden, was beispielsweise im Falle der bekannten Nierentoxizität durch platinhaltige Zytostatika auf eine gut etablierte, verbesserte Supportivtherapie beim analysiertem Patientenkollektiv zurückzuführen ist. Auch konnte kein Unterschied zwischen den Zytostatika-Gruppen bezüglich einer Potenzierung der radiogenen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die Haupttoxizitäten der Strahlentherapie stellten, wie auch in anderen Studien, vor allem die akute Mukositis und als Spätkomplikation die Xerostomie dar. Häufig wurde auch noch nach Bestrahlungsende eine bestehende Dysphagie des Schweregrades III diagnostiziert, dieses vor allem im Zusammenhang mit der weiterhin bestehenden Notwendigkeit der Sicherung der Ernährung über eine PEG.

Es konnten geschlechterspezifische Einflüsse und sozialökonomische Hintergründe als Einflussfaktoren auf den planmäßigen Verlauf und die Effizienz hinsichtlich des Gesamtüberlebens der kombinierten Radiochemotherapie ausgeschlossen werden. Dagegen konnte bestätigt werden, dass das Patientenalter und Vorerkrankungen bei der Erstellung eines individuellen Therapiekonzeptes angesichts von der Patienten-Compliance während der Therapie und zu erwartenden Komplikationen, eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Auch ist bereits bei der Erstellung des Therapiekonzeptes eine Stabilisierung des familiären Rückhalts oder geeigneter alternativer Unterstützungsinstitutionen notwendig, da eine optimale psychosoziale Unterstützung durch die eigene Familie einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Bewältigen vor allem der Belastungen durch die Tumorthherapie ausübt. Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Untersuchung bezüglich der Toleranz einer simultanen Kombination von Strahlentherapie und platinhaltiger Chemotherapie waren hinsichtlich der Toxizität insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen von größeren und randomisierten Studien, was für eine gute Qualität der radioonkologischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Campus Benjamin-Franklin, der Charité Berlin sowie für eine Reproduzierbarkeit auch ausserhalb von klinischen Studien spricht.

Trotz der oft massiven akuten Nebenwirkungen sowie der potentiellen Spättoxizität der kombinierten Radiochemotherapie bleibt festzuhalten, dass entsprechend vieler Studien die Vorteile und das kurative Potential der Therapie überwiegen. Dennoch gilt weiterhin als wichtiges Forschungsziel, das multimodale Therapieregime des fortgeschrittenen Karzinoms der Kopf-Hals-Region zu optimieren, um eine Balance zwischen Tumorkontrolle und dem Risiko akuter und später Nebenwirkungen zu halten.

Literaturverzeichnis

1. Adeyemi BF, Olusanya AA, Lawoyin JO (2011): *Oral squamous cell carcinoma, socioeconomic status and history of exposure to alcohol and tobacco*. J Natl Med Assoc; 103(6): 498-502
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL (2008): *Head and Neck Cancer*. The Lancet 371(9625):1695-1709
3. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2006): *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. 11.Auflage; Springer Verlag: 244-257
4. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. (2004): *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med. 350 (19): 1945-52
5. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. (2005): *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck 27(10): 843-50.
6. Braakhuis JM, Tabor MP, Leemans CR et al. (2002): *Second primary tumors and field canceration in oral and oropharyngeal cancer: molekular techniques provide new insights and definitions*. Head & Neck 2: 198-206
7. Bruhn SL, Toney JH, Lippard SJ (1990): *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry, Vol. 38*. (Hrsg.: S. J. Lippard), John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: 477-516
8. Budach V, Stuschke M, Budach W et al. (2005): *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(6): 1125-35.

9. Budach V, Budach W (2001): *Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren*. *Onkologie* 7(5): 533-549
10. Bourhis J, Sire C, Grégoire V, et al. (2012): *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol* 13 (2): 145-53
11. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. (2006): *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta analysis*. *The Lancet* 368 (9538): 843-854
12. Burian M, Selzer E, Kornek GV (2002): *Fortschritte in der Behandlung von HNO-Tumoren*. *Onkologie* 25: 26-30
13. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, et al. (1982): *Early clinical studies with cisdiammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II*. *Cancer Chemother Pharmacol* 9: 140-149
14. Calvert AH et al. (1989): *Carboplatin dosage of a simple formula based in renal function*. *J.Clin. Oncol* 7(11): 1748-1756
15. Gasparini G, Testolin A, Maluta S, et al. (1993): *Treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with concurrent radiochemotherapy – randomized comparison of Cisplatin versus Carboplatin*. *Int J Oncol* 2 (2): 185-90
16. Chougule PB, Suk S, Chu QD et al. (1994): *Cisplatin as a radiation sensitizer in the treatment of advanced head and neck cancer. Results of a phase II study*. *Cancer*. 74 (7): 1927-32
17. Christiansen H, Hermann RM, Hille A et al. (2004): *Concomitant radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with fluorouracil and mitomycin-C*. *Head Neck*; (10): 845-53

18. Chu G (1994): *Cellular responses to cisplatin. The roles of DNA-binding proteins and DNA repair.* J Biol Chem 269 (2): 787-90.
19. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004): *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.* N Engl J Med; 350:1937-1944.
20. Das BR, Nagpal JK (2002): *Understanding the biology of oral cancer.* Med Sci Monit 8: 258-267
21. Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B et al. (2006): *Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and surviving.* PNAS vol. 103 (16): 6332-6337
22. David AW: *Nephrotoxizität Cisplatin-haltiger Chemotherapie und der Einfluss von Acetylcystein.* URN: urn:nbn:de:hbz:6-11659556655. URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:6-11659556655>. Datum der Einsichtnahme: 01.11.2009.
23. De Andrés L, Brunet J, López-Pousa A et al. (1995): *Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M0 head and neck cancer.* J Clin Oncol (6): 1493-500.
24. Delb W, Feilen S, Koch A, Federspil R (1993): *Vergleichende Untersuchungen zur Ototoxizität des Cisplatin und des Carboplatins.* Laryngo-Rhino-Otol 72 (1): 24-27
25. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. (2004): *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 (1): 69-76
26. Dietz A, Rudat V, Nollert J, et al. (1998): *Das chronische Larynxödem als Spätreaktion nach Radiochemotherapie.* HNO 46 (8): 731-8

27. Dilling, Mombour, Schmidt, Schulte-Markwort (2006.): *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. ICD 10 Kapitel V (F) 4. WHO Auflage 2006

28. Doting E, Jansen L, Nieweg OE, et al. (2000): *Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients*. Cancer 88, (11): 2546- 2552

29. El Sayed S, Nelson N (1996): *Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials*. J Clin Oncol; 14 (3): 838-47

30. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Grünschow K, Hess C, Budach V, Iro H (2006): *Postoperative concurrent radio-chemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3*. ASCO Annual Meeting Proc. J Clin Oncol. 2006; 24 (18S): 5507

31. Fietkau R, Iro H, Grabenbauer GG, Altendorf-Hofmann A, Sauer R (1991): *Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors*. Strahlenther Onkol. 1991 Dec;167(12): 693-700.

32. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R (1991): *Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer*. Recent Results. Cancer Res 121: 269-282.

33. Fritz-Niggli H (1997): *Strahlentherapie des Krebses: Strahlenbiologische Grundlagen*. In: Strahlengefährdung/ Strahlenschutz: ein Leitfaden für die Praxis. Verlag Hans Huber; Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: 4. Auflage: 137

34. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. (1992): *Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study*. JCO 10 (8): 1245-1251

35. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. (2003): *Long term results of Intergroup RTOG91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy vs. concurrent cisplatin and radiation therapy vs. radiation therapy*. N Engl J Med 349: 2091-2098
36. Fountzilias G, Skarlos D, Nikolaou A et al. (1995): *Radiation and concurrent Carboplatin administration in locally advanced head and neck cancer. A Hellenix Cooperative Oncology Group Study*. Tumori. 81 (5): 354-8
37. Fowler JF (2007): *Is there an optimum overall time for head and neck radiotherapy? A review, with new modeling*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 19: 8-22
38. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C (2009): *The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk*. Minerva Stomatol 58(1-2): 25-34.
39. GEKID & RKI (2013): *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin
40. Glaser Ch, Millesi W (2001): *Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoitin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamos cell carcinomae of the oral cavity and oropharynx*. Int J Radiat Oncol Biol hys 50: 705-715
41. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ jr (1980): *Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous technique*. J Pediatr Surg; 15: 872-5
42. Gossner L, Ludwig J (1995): *The risks of percutaneous endoscopic gastronomy*. Dtsch Med Wochenschr; 120: 1768-1772 PM: 8549261
43. Grimm G (1990): *Geschwülste im Mund- und Kieferbereich*. Zahn-Mund-und Kieferheilkunde, Band 2. Herausgegeben von: Schwenzer N, Grimm G. Stuttgart-New York 253-357.

44. Grötz KA: *Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung* (Stellungnahme der DGZMK und DEGRO). Dtsch Zahnärztl Z. 2002, 57: 509-11 u. Strahlenther Onkol. 2003, 179: 275-8 www.dgzmk.de
45. Grötz KA (2002): *Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich*. Quintessenz Berlin (ISBN 3-87652-633-7)
46. Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, et al. (1997): *Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation*. Radiotherapy and Oncology. 43 (1): 47-51
47. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A et al. (2005): *Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden*. Acta Otolaryngol. 125 (12): 1337-1344
48. Harris AL (2002): *Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth*. Nat Rev Cancer 2: 38–47
49. Henke RM, Laszig R, Rübe C, et al. (2003): *Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet 362 (9392): 1255-1260
50. Heim ME (1993): *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, Basel, New York, Cambridge, Tokyo: 9-24
51. Herrmann F, Dörr W, Müller R, Herrmann Th (2006): *A prospective study on radiation-induced changes in hearing function*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 1338-44.
52. Hey J (2008): *Klinische Untersuchungen der Speicheldrüsenfunktion nach kurativer Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Ein Vergleich der Wirkungen von Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Radiotherapie*. Dissertation zur Erlangung des

akademischen Grades Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät der MLU-Halle-Wittenberg, verteidigt am 03.12.2008

53. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al (2009): *Final results of a randomized phase III trial comparing induction therapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU (DCF) followed by chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer.* J Clin Incol 27 (Suppl): Abstract # 6009
54. Hoelscher T, Seibt A, Appold S, et al. (2005): *Effects of radiotherapy on olfactory function.* Radiother Oncol 77: 157-163
55. Holler E (1993): *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, Basel, New York, Cambridge, Tokyo: 37-71
56. Homann N, Tillionen J, Meurmann JH, et al. (2000): *Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: A microbiological approach to oral cavity cancer.* Carcinogenesis 21: 663-668
57. IARC (International Agency for Research on Cancer)(1986): *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human and their supplements: A complete list. Tobacco Smoking.* Monograph 38
58. Karnofsky DA, Burchenal JH (1949): *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.* In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press: 196
59. Kaim W, Schwederski B (1995): *Bioanorganische Chemie, 2., überarb. Aufl.,* Teubner, Stuttgart: 248-270
60. Keller AZ, Terris M (1965): *The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx.* AM J Public Health Nations Health 55 (10): 1578-85
61. Kintzel PE (2001): *Anticancer drug-induced kidney disorders.* Drug Saf 24(1): 19–38.

62. Kris MG, Hesketh PJ, Sommerfield MR, et al. (2006): *American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006*. J Clin Oncol 24 (18): 2932–47.
63. Kwong DL, Sham JS, Chua DT, et al. (1997): The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 703-10
64. Lautenbach E (1992): *Wörterbuch Zahnmedizin*. Verlag für Zahnmedizin, Hanau: 1294
65. Lautermann J, Adamczyk M, Cate JF (1998): *Hörverlust durch Hochdosis-Carboplatintherapie*. Laryngo Rhino Otol 77: 82-84
66. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W et al. (2009): *Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225*. J Clin Oncol, 27 (22): 3684-90
67. Lee WR, Berkey B, Marcial V et al (1998): *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: 1069-1075
68. Levy AR, Johnston KM, Sambrook J et al.(2011): *Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Curr Med Res Opin, 2011, Dec; 27(12): 2253-9
69. Liao PH, Chang YC, Huang MF et al. (2000): *Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinoma*. Oral Oncol; 36 (3): 272-6
70. Maier H, Zoeller J, Kreiss M, Sennewald E, Heller WD (1991): *Mundhygiene und Zahnstatus bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes*. HNO 39: 227-232

71. Maier H, Dietz A, Zielinski D, et al. (1990): *Risk factors associated with squamous epitheliomas of the mouth, oropharynx, hypopharynx and larynx*. Dtsch med Wochenschr 115: 843-850.
72. Marshall JR, Graham S, Haughey BP, et al. (1992): *Smoking, alcohol dentition and diet in the epidemiology of oral cancer*. Eur J Cancer Oral Oncol 28: 9-15
73. Massalme S (2004): *Crashkurs Pathologie*. Urban & Fischer Verlag; Elsevier GmbH, München (1): 200f
74. McCann J, Ames BN (1976): *Detection of carcinogens as mutagens in the salmonella/microsome-test: assay of 300 chemicals: discussion*. Proc Natl Acad Sci USA 73: 950-954.
75. Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al (1996): *Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Natl Cancer Inst 88: 583-9
76. Moore C (1971): *Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. A continuing study*. JAMA 218: 553-558
77. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, et al. (2000): *Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain*. Oral Oncol 36: 170-174
78. Müller RP, Seegenschmiedt MH, Höffken K, et al. (2000): *LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie*. Dtsch Arztebl 97(37): A-2395 / B-2045 / C-1918 (www.aerztebatt.de, 09.04.2008)
79. Munro AJ (1995): *An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer*. BR J Cancer; 71 (1): 83-91

80. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG, et al. (2004): *Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 175-184
81. Nunn ME (2003): *Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors*. *Periodontology* 23: 11-23
82. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW (2000): *Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs*. *Drugs* 59 (4): 19-27.
83. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators, et al. (2005): *Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma*. *Lancet* 366 (9482): 293-300
84. Onoda N, Nehmi A, Weiner D; Mujumda S, Christen R, Los G (2001): "Nicotine affects the signaling of the death pathway, reducing the response of head and neck cancer cell lines to DNA damaging agents." *Head Neck* 23 (10): 860-70
85. Osbild S, Brault L, Battaglia E, Bagrel D (2006): *Resistance to cisplatin and adriamycin is associated with the inhibition of glutathione efflux in MCF-7-derived cells*. *Anticancer Res* 26(5A): 3595-600
86. Overgaard J, Hansen HS, Jorgsen K et al. (1986): *Primary radiotherapy of pharynx and larynx carcinoma – an analysis of some factors influencing local control and survival*. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 12: 515-21
87. Perez CA, Brady LW (1993): *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG)*
88. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al (2000): *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; 9208: 949-55

89. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J; MACH-HC Collaboration Group (2009): *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17.346 patients*. *Radiother Oncol*; 92 (1): 4-14
90. Pitipath W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ (2003): *Alcohol consumption increases periodontitis risk*. *J Dent Res* 82: 509-513
91. Posner M, Vermorken JB (2008): *Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer*. *Semin Oncol* 35 (3): 221-8.
92. Pulte D, Brenner H (2010): *Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis*. *The Oncologist* 15 (9): 994-1001.
93. Rades D, Ulbricht T, Hakim SG, Schild SE (2012): *Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity* *Strahlenther Onkol*; 188 (1): 42-48
94. Rades D, Kronemann S, Meyners T et al. (2011): *Comparison of four cisplatin-based radiochemotherapy regimes for nonmetastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 80 (4): 1037-44
95. Richter Schrag HJ, Richter S, Ruthmann O, Olschewski M, Hopt UT, Fischer A (2011): *Risk factors and complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: A case series of 1041 patients*. *Can J Gastroenterol*; 25 (4): 201-206
96. Ries F, Klastersky J. (1986): *Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity*. *Am J Kidney Dis*; 8(5): 368–79
97. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J (2006): *Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference*. *Ann Oncol* 17(1): 20–8
98. Rosenberg B (1985): *Fundamental studies with cisplatin*. *Cancer* 55(10): 2303-16.

99. Rosenquist K (2005): *Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden*. Swed Dent J Suppl (179): 1-66
100. Sabitha KE, Shyamaladevi CS (1999): *Oxidant and antioxidant changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy*. Oral Oncol 35: 273-7
101. Sadani GR, Nadkarni GD (1997): *Changes in lipid peroxid levels and the activity of reactive oxygen scavenging systems in thyroid tissue after exposure to radioactive iodine in rats*. Thyroid 7: 937-41
102. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM (2002): *Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and normal oral mucosa*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 93 (5): 586-92
103. Sandercock J, Parmar MK, Torri V, et al (2002): *First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence*. Br J Cancer 87: 815-24
104. Seegenschmiedt MH (1998): *Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Klassifikation*. Springer Verlag 1998 Berlin, Heidelberg, New York
105. Smith EM, Hoffmann HAT, Summersgill KS, et al. (1998): *Human papillomavirus and risk of oral cancer*. Laryngoscope. 108 (7): 1098-103
106. Shah JP, Johnson NW (2003): *Oral cancer*. Martin Dunitz Verlag, London: 1-200, 459- 478
107. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, et al. (2006): *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 (5): 1308-16
108. Slaughter DP, Sothwick HW, Smejkal W (1953): *Field canceration in oral stratified squamous epithelium: clinical implication of multicentric origin*. Cancer 6: 963-968

109. Snow GB, de Vries N (1991): *Zweittumoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich*. Aus: Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich. Hrsg. Maier H, Weidauer H, Springer Verlag Berlin Heidelberg: 185-194
110. Stahlmann R, Maschmeier G (2000): *Therapie mit Zytostatika*. Lemmer B, Brune K (Hrsg.) Pharmakotherapie. Urban & Fischer, München Jena, 11. Auflage: 169
111. Tarnawski R, Widel M, Skladowski K (2003): *Tumor cell repopulation during conventional and accelerated radiotherapy in the in vitro megacolony culture*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 1074-1081
112. Thomas JP, Thomale J, Liedert B, Lautermann J (2005): *Unterschiede der Platin-DNA-Adduktbildung bei Cisplatin und Carboplatin*. GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg 1: Doc009
113. Tisch M, Enderle G, Zöllner J, Maier H (1996): *Cancer of the oral cavity in machine workers*. Laryngorhinootologie; 75 (12): 759-63
114. Toyoshima T, Vairaktaris E, Nkenke E, et al. (2008): *Cytokeratin 17 mRNA expression has potential for diagnostic marker of oral squamous cell carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol 134 (4): 515-21.
115. Tribius S, Kronemann S, Kilic Y et al (2009): *Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck*. Strahlenther Onkol 185: 675-681
116. Trotti A, Dimitrios CA, Setser A, et al. (2003): *CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment*. Seminars in Radiation Oncology. 13(3): 176-181
117. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. (2008; (a)): *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med 359: 1116–27

118. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. (2007): *Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med* 357: 1695-1704
119. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984): *Failure at distant sites following multimodal treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surg*, 6: 730-733
120. Yoshida Y (2007): *Effective biological marker to detect oral squamous cancer cells—expression patterns of CK 10, 17, 19 and SCCA mRNA. Kokubyo Gakkai Zasshi* 73 (3)-74(1): 37- 42
121. WHO (2004): *Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series* 894, Genf 2004
122. WHO (1996): *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd.ed. Geneva: World Health Organization*
123. Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F (2003): *TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo*
124. Wittekind CH, Klimpfinger M, Sobin LH (2005): *TNM-Atlas, Illustrierter Leitfaden zur TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg.*
125. Worden FP, Moon J, Samlowski W, et al. (2006): *A phase II evaluation of a 3-hour infusion of paclitaxel, Cisplatin and fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamos cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study 0007. Cancer;* 107 (2): 19-22
126. Zietemann V, Sieber U, Duell T (2006): *Cisplatin versus Carboplatin bei der Behandlung von nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) im fortgeschrittenem Stadium. 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. Leipzig, Düsseldorf, Köln (gmds).Vortragsreihe vom 10. - 14.09.2006, Leipzig*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Als erstes bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hinkelbein, dem Direktor der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums, Charité Berlin, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Moser, Chefarzt der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums, Charité Berlin, der durch die Bereitstellung der Arbeit sowie durch seine Betreuung zugleich Basis und Unterstützung für meine Arbeit dargestellt hat.

Des Weiteren möchte ich dem Team der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums für ihre stets freundliche Unterstützung recht herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Frau Dipl. math. Stroux, welche mir bei statistischen Fragen freundliche Hilfestellung gab.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die geduldige und tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit.

Erklärung an Eides statt

Ich, Simone Lippmann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema „Toleranz der Zytostatika Cisplatin und Carboplatin im Rahmen der simultan kombinierten Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 25.08.2017

.....
Simone Lippmann

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.