

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt

**Vergleich von Akut- und Spättoxizitäten bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten
behandelt mit definitiver Radiochemotherapie/Radiotherapie oder postoperativer
Radiochemotherapie/Radiotherapie und vergleichbarer Tumorsituation
mit besonderer Berücksichtigung des Stimmerhalts**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Marcella Szücs, geb. am 03.10.1984 in Dresden
aus Rostock

Rostock, 2012

urn:nbn:de:gbv:28-diss2013-0015-5

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum Leipzig
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Pau
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
„Otto Körner“, Universität Rostock

Datum der Einreichung: 22.05.2012

Datum der Verteidigung: 19.12.2012

	Inhaltsverzeichnis	Seite
1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie	5
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.3	Befallsmuster und Histologie	6
1.4	Prognosefaktoren	6
1.5	TNM, UICC – Klassifikation	7
1.6	Erstsymptomatik	7
1.7	Therapie	8
1.8	Nebenwirkungen der Radio- und Radiochemotherapie	11
1.9	Zielstellung	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.1.1	Diagnostik und Operation prae radiationem	15
2.1.2	Strahlentherapie	15
2.1.3	Chemotherapie-Schemata	18
2.2	Methoden	18
2.2.1	Datenerhebung und Dokumentation	18
2.2.2	Beurteilung der Nebenwirkungen	19
2.2.3	Fragebogen	22
2.2.3.1	Aufbau und Grundlagen des Fragebogens	22
2.2.3.2	Psychometrische Prüfung	23
2.2.3.3	Statistische Auswertung des Fragebogens	23
2.2.4	Responseraten und Rezidive	24
2.2.5	Statistik	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Patientencharakteristika	26
3.2	Tumorcharakteristika	27
3.3	Erstsymptomatik bei Diagnosestellung	28
3.4	Therapieform	29
3.4.1	Primäre Operation	29
3.4.2	Simultane Systemtherapie	30
3.4.3	Radiotherapie	31
3.4.4	Radiotherapieschemata	32
3.4.5	Verteilung der Tumorcharakteristika in den Radiotherapieschemata	32

3.4.6	Vorbehandlung	33
3.5	Toxizität	33
3.5.1	Akute Toxizität	34
3.5.2	Chronische Toxizität	36
3.6	Auswirkungen auf die Stimmbildung	40
3.7	Ergebnisse des Fragebogens	42
3.7.1	Allgemeines	42
3.7.2	Psychometrische Prüfung	43
3.7.3	Subjektive Toxizität	44
3.7.3.1	Therapiebedingte Beschwerden	45
3.7.3.2	Schluckbeschwerden	46
3.7.3.3	Stimme / Sprechen	48
3.7.3.4	Psychische Auswirkungen	49
3.7.3.5	Körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit / Körperliche Beschwerden	50
3.8	Responseraten	50
3.9	Überleben	51
3.9.1	Gesamtüberleben	51
3.9.2	Krankheitsspezifisches Überleben	57
3.9.3	Progressionsfreies Überleben	57
3.10	Auftreten von Rezidiven	58
3.10.1	Lokalrezidivfreies Überleben	58
3.10.2	Lymphknotenrezidivfreies Überleben	59
3.10.3	Rezidivtherapie und Ansprechen	60
3.11	Fernmetastasierung	61
3.12	Zweit- und Drittkarzinome	63
4	Diskussion	64
4.1	Patientencharakteristika	64
4.2	Erstsymptomatik bei Diagnosestellung	65
4.3	Akute Toxizität	66
4.4	Chronische Toxizität	70
4.5	Fragebogen	72
4.6	Überleben	77
5	Zusammenfassung	84
6	Literaturverzeichnis	87
7	Thesen	99
	Anhang	

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Laut Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut lag die Zahl der Erkrankungsfälle für das Jahr 2006 in Deutschland für Karzinome der Mundhöhlen- und Rachenregion für Männer bei 7.930 und stellte damit mit 3,5% die siebthäufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland dar. Bei den Frauen betrug die Zahl der Erkrankungsfälle 2.930 und stand mit 1,5% an sechzehnter Stelle. Frauen erkrankten im Mittel mit 64 Jahren und Männer mit 60 Jahren. Für die Kehlkopfkarzinome lag die Zahl der Erkrankungsfälle im Jahr 2006 in Deutschland für Männer bei 3.430 und für Frauen bei 460. Der Anteil an allen Krebserkrankungen war bei Männern mit 1,5% wesentlich höher als bei Frauen mit 0,2%. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64 Jahren für beide Geschlechter (Bertz et al. 2010).

Damit sind am häufigsten Männer von Kopf-Hals-Tumoren betroffen, jedoch nimmt der Unterschied zwischen den Geschlechtern weltweit ab (Ragin et al. 2007). Auch die Inzidenzsentwicklung in Mecklenburg-Vorpommern zeigte für die Jahre 1998 bis 2008 für die Frauen einen steigenden Trend für die Tumoren der Mund- und Rachenregion, bei den Männern blieb der Trend für die Tumoren der Mund-, Rachen- und Kehlkopfregion hingegen konstant (Stabenow et al. 2011) (Abb. 1).

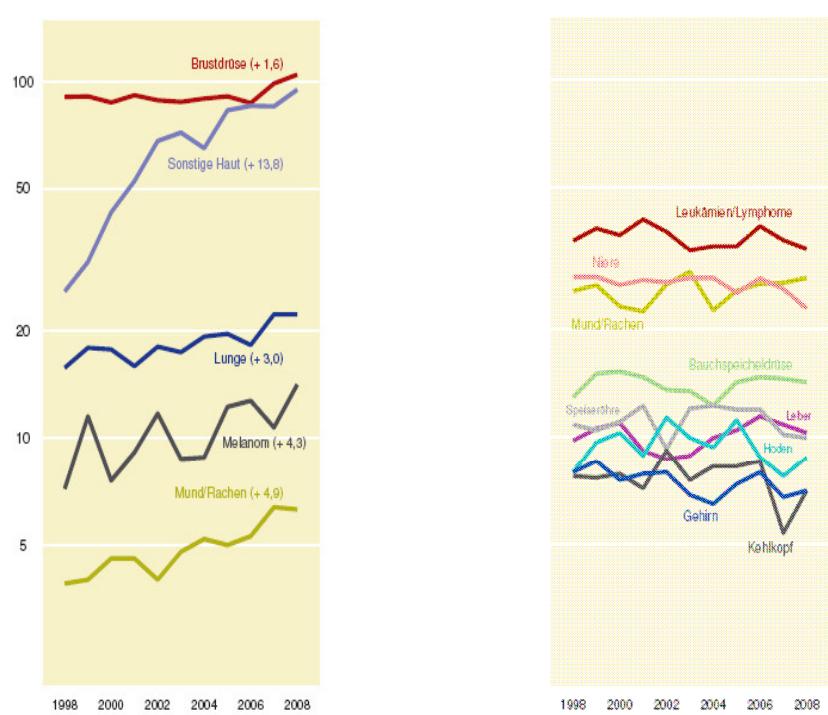


Abb. 1: Inzidenzsentwicklung in Mecklenburg-Vorpommern 1998-2008, Altersstandardisierte Inzidenz mit der Europabevölkerung als Altersstandard je 100.000.
Linkes Bild - Frauen steigender Trend Mund/Rachen +4,9% (durchschnittliche jährliche Veränderung der Inzidenz in %) und rechtes Bild - Männer mit konstantem Trend.
Quelle: Krebs in Mecklenburg-Vorpommern 2007-2008 (Landesbericht), Gemeinsames Krebsregister (Hrsg.), Berlin, 1/2011

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist multifaktoriell bedingt. Zu den bedeutsamsten Risikofaktoren zählen exogene Noxen, vor allem der Alkohol- und Nikotinkonsum gelten als Hauptrisikofaktoren (Franceschi et al. 1999, Choi et al. 1991).

Weitere Risikofaktoren stellen Entzündungen und chronisch-mechanische Irritationen der Mundhöhle dar, außerdem eine unzureichende Mundhygiene und Drogenkonsum (Maier et al. 1991). Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine Induktion durch inhalative Noxen am Arbeitsplatz wie chrom- und nickelhaltige Farben, Asbestexposition, Holz- und Metallstäube sowie für die Schwermetalle Nickel, Cadmium und Chrom (Khelifi et al. 2010, Maier et al. 2002, Tisch et al. 1996).

Des Weiteren zeigten molekulare und epidemiologische Untersuchungen einen klaren kausalen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), vor allem dem Serotyp 16, und der Karzinogenese bei oropharyngealen Karzinomen (Ihloff et al. 2010). Dabei ist der HPV-Status mit einer p16-Überexpression assoziiert (Won et al. 2010). Außerdem wird ein Zusammenhang mit einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und das Herpes-simplex-Virus Typ 1 diskutiert (Kis et al. 2010, Sand et al. 2002, Starr et al. 2001).

1.3 Befallsmuster und Histologie

Zu den Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zählen definitionsgemäß bösartige Neubildungen der Lippe, Mundhöhle, Nase und Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, Oropharynx, Larynx und Hypopharynx sowie Tumoren der Speicheldrüsen (Stasche et al. 2010). Zumeist werden zur Gruppe der „Kopf-Hals-Tumoren“ Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx zusammengefasst, da sie zahlenmäßig überwiegen und eine ähnliche Ätiologie besitzen (Kuhnt 2008).

Mit 85 bis 90% überwiegen die Plattenepithelkarzinome. Mit 5% finden sich eher selten Adenokarzinome. Ihr Wachstum ist lange lokal begrenzt und sie weisen eine geringere Strahlensensibilität auf. Seltener finden sich lymphoepitheliale Karzinome (Schmincke-Tumor), adenoidzystische Karzinome, Lymphome, Sarkome und maligne Melanome (Karstens et al. 2010, Budach et al. 2009).

1.4 Prognosefaktoren

Die Prognose ist einerseits abhängig vom Staging entsprechend der TNM-Klassifikation und Zusammenfassung zum UICC-Stadium. So verschlechtert sich die Prognose mit steigender T-, N-

und M-Kategorie sowie UICC–Stadium, mit einem geringen Überwiegen der Bedeutsamkeit der N-Kategorie gegenüber der T-Kategorie (Kreppel et al. 2010, Budach et al. 2009, Wendt et al. 2002).

Bedeutsam für die lokale Kontrolle und Wahl der adjuvanten bzw. postoperativen Therapie sind der Resektionsstatus und das kapselüberschreitende Wachstum bei Lymphknotenmetastasen. So gilt eine R1- und R2-Resektion sowie eine perinodale Ausbreitung als prognostisch ungünstig (Budach et al. 2009). Ebenso prognostisch ungünstig ist eine Angioinvasion in Blut- und Lymphgefäße (Woolgar 2005).

Des Weiteren zeigte sich für HPV-positive Kopf-Hals-Tumoren ein signifikant besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben (Posner et al. 2010, Reimers et al. 2007).

Zusätzlich konnte man genetische Faktoren identifizieren, die sich auf die Prognose auswirken. So zeigte eine Überexpression von EGFR-1 bei Kopf-Hals-Tumoren ein schlechteres Ansprechen auf eine Radiotherapie und niedrigere Überlebensraten (Kumar et al. 2008, Reimers et al. 2007). Außerdem wiesen diese Patienten eine höhere Rate an Lokalrezidiven nach Radiotherapie auf (Chung et al. 2011).

Ebenso konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Tumorhypoxie und signifikant ungünstigeren Überlebensraten sowie Radioresistenz gezeigt werden (Nordsmark et al. 2005). Auch gilt die Anämie als ein unabhängiger negativer Prognosefaktor (Daly et al. 2003).

1.5 TNM, UICC – Klassifikation

Die Stadieneinteilung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erfolgt weltweit einheitlich nach dem von der UICC eingeführten TNM–System. Es gibt Auskunft über die Ausdehnung des Primärtumors (T), der Metastasierung in die regionären Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M). Momentan gültig ist die 2010 veröffentlichte Version 7 der UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2010).

1.6 Erstsymptomatik

Tumoren im Bereich der Mundhöhle zeigen meist kleine exophytische Läsionen. Ist der Tumor bereits fortgeschritten, sieht man einen ulzerierend wachsenden Tumor. Im Bereich der Zunge äußern sich die Tumoren meist durch ein Fremdkörpergefühl. Bei einem fortgeschrittenen Tumor kann der Sprach- oder Schluckakt betroffen sein (Thönnissen et al. 2006).

Oropharynxkarzinome fallen häufig durch eine behinderte Nasenatmung, nasale Stimme, Blutungen bei ulzerierendem Tumorwachstum, ins Ohr ausstrahlende Halsschmerzen, Schluckbeschwerden,

kloßige Sprache (Zungengrundkarzinome), Trismus (bei Infiltration der Kaumuskulatur) oder einen vermehrten Speichelfluss auf (Giro et al. 2009).

Tumoren im Hypopharynxbereich äußern sich meist durch Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, große Halstumoren bei einer Lymphknoteninfiltration oder eine Gewichtsabnahme. Bei bis zu 10% der Patienten erfordert eine Verlegung der Atemwege eine sofortige Tracheostomaanlage (Giro et al. 2009).

Bei den Larynxkarzinomen hängt die Symptomatik von der Lokalisation ab. Glottiskarzinome führen häufig zu persistierenden Stimmstörungen bzw. Heiserkeit und ermöglichen dadurch eine Frühdiagnose. Für supraglottische Tumoren sind eher unspezifische Halsbeschwerden, Schluckbeschwerden oder Schmerzen mit Ausstrahlung ins Ohr charakteristisch. Auch Lymphknotenschwellungen können ein erstes Symptom sein. Als Erstsymptom für subglottische Karzinome fällt meist eine Dyspnoe auf. Spätsymptome können ein inspiratorischer Stridor, eine Odynophagie und blutiger Auswurf sein (Giro et al. 2009).

1.7 Therapie

Tumoren in frühen Stadien (T1/T2 sowie N0/1) können durch eine alleinige Operation oder Strahlentherapie geheilt werden (Spector et al. 1995, Fein et al. 1994). Die Therapie hängt im Wesentlichen vom Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten ab. In fortgeschrittenen Stadien ist ein kombiniertes Vorgehen notwendig.

Chirurgische Therapie

Tumoren von kleiner Größe (T1-2) werden mikrochirurgisch oder durch CO2-Laser von enoral reseziert, eventuell mit plastischer Deckung (Stasche et al. 2010).

Fortgeschrittene Stadien erfordern ausgedehntere Operationen. So ist bei Tumoren im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx (ab T2) u.a. eine temporäre Unterkieferspaltung oder Teilresektion mit plastischer Rekonstruktion oder eine Hemiglossektomie bzw. Glossektomie notwendig. Bei fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen (T1N+ und T2-4aNx) ist eine totale Laryngektomie mit partieller oder totaler Hypopharynxresektion notwendig (Pfister et al. 2011, Stasche et al. 2010).

Bei den Larynxkarzinomen besteht die Möglichkeit einer Larynx-Teilresektion von außen (z.B. Chordektomie, suprakrikoidale partielle Laryngektomien), wenn eine laserchirurgische Entfernung nicht möglich ist. Bei T3- (teilweise) oder T4-Tumoren ist eine Laryngektomie notwendig (Pfister et al. 2011, Stasche et al. 2010).

Neck dissection (Nd):

Befindet sich der Tumor nahe oder im Bereich der Mittellinie mit dem Risiko für eine kontralaterale Metastasierung erfolgt die bilaterale Nd, ansonsten die unilaterale ND.

Unterschieden werden u.a. die radikale Nd bei der die Entfernung aller 5 Lymphknotengruppen sowie des M. sternocleidomastoideus, der V. jugularis interna sowie des N. accessorius erfolgt. Sie kommt nur bei N3-Kategorie, bei extrakapsulärem Befall mit Infiltration nicht-lymphatischer Strukturen sowie bei Rezidivmetastasen bei Vorbestrahlung in Betracht.

Bei der modifiziert radikalen Nd werden im Gegensatz dazu eine oder mehrere nicht-lymphatische Strukturen erhalten. Bei der N1- und N2-Kategorie gilt sie in Kombination mit einer postoperativen Radiotherapie als genauso effizient wie die radikale Nd.

Bei der selektiven ND werden im Unterschied zur modifiziert radikalen ND mindestens 2, aber weniger als 5 Lymphknotengruppen entfernt. Sie ist für die N0-Kategorie eine therapeutische Option. Das kurative Potential bei N1-Kategorie ist nicht sicher gleichwertig der radikalen bzw. modifiziert radikalen Nd (Pfister et al. 2011, Budach et al. 2009, Cornelius et al. 2009, Bootz et al. 2008, Sivanandan et al. 2004).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt die wichtigste Option bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren dar. Das gewählte Vorgehen richtet sich nach der TNM-Klassifikation und UICC-Stadium.

In den Kategorien T1/2N0/1 gilt die definitive Radiotherapie als Alternative zur Operation (Spector et al. 1995, Fein et al. 1994).

Ab Kategorie T3 und N2a, bei Angioinvasion in Blut- und Lymphgefäße sowie bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen ein Lymphknotenbefall des Level 4 oder 5 ist nach kurativer Operation eine adjuvante Radiotherapie zur Verbesserung des rezidivfreien Überlebens mit einer Dosis von 50-60 Gy indiziert (Pfister et al. 2011, Langendijk et al. 2005).

Eine adjuvante Radiochemotherapie ist bei Hochrisikopatienten (R1-Resektion, extrakapsuläre Lymphknotenmetastasierung) mit Cisplatin indiziert (Fietkau et al. 2006, Bernier et al. 2005, Cooper et al. 2004). In dieser Situation sollte die Gesamtdosis 60 bis 66 Gy betragen (Pfister et al. 2011).

Bei gewünschtem Larynxerhalt (prinzipiell operable Tumoren) und bei inoperablen Tumoren in den UICC-Stadien III-IVA/B wird die definitive Radiochemotherapie empfohlen (Pfister et al. 2011).

Die Gesamtdosis der Radiotherapie muss dabei im Tumorbereich und den befallenen Lymphknotenregionen auf 70-72 Gy angehoben werden (Stasche et al. 2010).

Bei frühen Stadien können konventionell-fraktionierte Schemata mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8–2,0 Gy an fünf Wochentagen erfolgreich sein (Budach et al. 2009).

Die Ergebnisse der alleinigen, definitiven, konventionell-fraktionierten Bestrahlung bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sind jedoch enttäuschend. Sie sollte daher unkonventionell-fraktioniert (hyperfraktioniert und/oder akzeleriert) erfolgen (Budach et al. 2009). Die Metanalyse der Radiotherapie bei Tumoren der Kopf-Hals-Region (MARCH) zeigte einen Überlebensvorteil von 3,4% nach 5 Jahren und bessere lokoregionäre Kontrollraten für die unkonventionelle Fraktionierung, vor allem eine Reduktion der Lokalrezidivraten war zu sehen (Bourhis et al. 2006).

Die Frage nach einem Vorteil einer unkonventionellen Fraktionierung im Gegensatz zur konventionell fraktionierten Bestrahlung im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie ist aktuell wohl noch nicht ausreichend geklärt. Die 2010 veröffentlichte Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-Studie 0129 zeigte keinen Vorteil für die unkonventionelle Fraktionierung gegenüber der konventionellen Fraktionierung in einer mit Cisplatin kombinierten Radiochemotherapie (Ang et al. 2010).

Zum zusätzlichen Gewinn an Präzision und zur besseren Schonung von Nachbarorganen (Speicheldrüsen, Unterkiefer, Myelon) wird heute meist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingesetzt. Dies ermöglicht eine Reduktion der Spättoxizität, vor allem in Bezug auf die Xerostomie (Eisbruch 2009, Lin et al. 2003).

Kombinierte Radiochemotherapie

In der Metaanalyse der Chemotherapie bei Tumoren der Kopf-Hals-Region (MACH-NC), welche zur Einschätzung der Wertigkeit der Radiochemotherapie in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren durchgeführt wurde, zeigte sich für den Einsatz einer Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 4,5% nach 5 Jahren. Dies zeigte sich vor allem für die kombinierte simultane Radiochemotherapie (RCT) (in der postoperativen und definitiven Situation). Für die Induktions- und adjuvante Chemotherapie war der Unterschied weniger deutlich. Der Vorteil war dabei unabhängig von der Art der Fraktionierung der Radiotherapie. Ebenso zeigte sich kein Vorteil einer Poly-RCT im Vergleich mit der Mono-RCT. Am größten war der Vorteil für eine Platin-basierte RCT (Pignon et al. 2009).

Der Einsatz einer adjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Hochrisikotumoren (R1-Resektion und Lymphknotenkapseldurchbruch) zeigte in mehreren Studien und einer Metaanalyse eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens. Dabei wird eine Chemotherapie mit Cisplatin mono allgemein empfohlen (Fietkau et al. 2006, Bernier et al. 2005, Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004).

Bei nicht-operablen Kopf-Hals-Tumoren bietet die definitive Radiochemotherapie eine Chance auf Heilung. In aktuell veröffentlichten Studien zeigte sich vor allem ein Überlebensvorteil für eine hochdosierte Strahlentherapie (normofraktioniert, hyperfraktioniert oder akzeleriert-fraktioniert) in Verbindung mit einer Cisplatin-haltigen simultanen Chemotherapie. Dieses Schema wird allgemein empfohlen (Forastiere et al. 2006, Chan et al. 2005, Adelstein et al. 2003).

Bei gewünschtem Larynxerhalt (prinzipiell operable Tumoren) kann die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin (für supraglottische T3N0/T4aN0-Tumoren und glottische T3N0/+/ausgewählte T4a-Tumoren) als Standard angesehen werden. Laut RTOG 91-11-Studie ist sie der alleinigen Radiotherapie und sequentiellen Radiochemotherapie bezüglich des Larynxerhalts und der Lokalrezidivrate überlegen (Pfister et al. 2011, Forastiere et al. 2006).

Als wirksam und somit möglich im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie erwies sich der Einsatz von 5-FU/Hydroxyurea, Cisplatin/Paclitaxel (Garden et al. 2004), Cisplatin/5-FU (Taylor et al. 1994), Carboplatin/5-FU (Denis et al. 2004) und Carboplatin/Paclitaxel (Suntharalingam et al. 2000). Die Wahl des jeweiligen Schemas sollte sich individuell am Allgemeinzustand des Patienten orientieren.

Antikörpertherapie

Der monoklonale Antikörper Cetuximab blockiert über eine extrazelluläre Bindung an den EGF-1-Rezeptor die Weiterschaltung des Signals zur Aktivierung der Tyrosinkinase und damit die Zellproliferation. Er zeigte sich in Kombination mit Radiotherapie und/oder Chemotherapie als wirksam und ist für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Tumoren sowie in der Rezidiv- und Fernmetastasensituation in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie zugelassen (Stasche et al. 2010, Vermorken et al. 2008).

Die von Bonner et al. 2010 publizierte Studie wies einen signifikanten Unterschied im 5-Jahresüberleben bei simultaner Cetuximabgabe zur definitiven Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nach (Bonner et al. 2010). Die Radioimmuntherapie kann damit bei Patienten mit Komorbiditäten als eine wenig toxische Alternative zu einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie eingesetzt werden.

1.8 Nebenwirkungen der Radio – und Radiochemotherapie

Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen werden definiert als Nebenwirkungen, die während und bis zu 90 Tage nach Therapieabschluss auftreten (Perez et al. 1993a).

Einfluss auf das Entstehen von akuten Nebenwirkungen haben die Strahlenqualität, die Einzeldosis, die Gesamtdosis, die Fraktionierung und die Größe des Zielvolumens.

Ein häufig betroffenes Organ ist die Haut. Bis zu einer fraktioniert gegebenen Bestrahlungsdosis von 45 Gy ist das Risiko für schwere Hautreaktionen gering. Ab 50 Gy steigt es erheblich an und kann zu einem vorübergehenden Pausieren der Therapie zwingen (Ginot et al. 2010). Mögliche Reaktionen sind ein Erythem, Hyperpigmentationen, Haarausfall und trockene sowie feuchte Desquamationen. Durch die Zytotoxizität und Interferenz mit dem DNA-Reparaturmechanismus kann eine Kombination mit einer Chemotherapie die Hautreaktionen verstärken (Murphy et al. 2007).

Eine der häufigsten Auslöser für Behandlungspausen stellt jedoch die akute Mukositis dar (Trotti et al. 2003). Sie führt häufig zu stärksten Schmerzen, welche die Nahrungsaufnahme einschränken. Außerdem steigt bei neutropenen Patienten das Risiko für eine septische Komplikation. Eine akute Mukositis entwickelt sich unter Normofraktionierung meist ab einer Dosis von 10–20 Gy, meist sichtbar durch eine weiße Verfärbung durch Ablösung der Schleimhaut, gefolgt von einem Erythem. Konfluierende Ablösungen treten meist ab einer Dosis von über 30 Gy auf. Eine Abheilung ist 3 bis 6 Wochen nach Ende der Radiotherapie zu erwarten (Redding 2005). Durch die Kombination der Radiotherapie mit der Chemotherapie wird bei bis zu 70% der Patienten die akute Mukositis verstärkt (Budach et al. 2009).

Des Weiteren kommt es bereits nach einer mittleren Dosis auf die Speicheldrüsen von 10-15 Gy zu einer Verminderung der Speichelflussrate und nach 40 Gy tritt meist eine Reduktion von mehr als 75% des Speichelflusses auf. Eine schwere Xerostomie (dauerhafte Speichelflussrate <25% des Ausgangswertes) kann vermieden werden, wenn die mittlere Dosis für eine der beiden Speicheldrüsen weniger als 25 Gy beträgt (Deasy et al. 2010). Außerdem wird der Speichel zähflüssiger. Dadurch wird die Entstehung einer atypischen bakteriellen Flora und einer oralen Soorinfektion begünstigt, wodurch das Risiko für eine Kariesentstehung steigt. Die dadurch bedingte Rate an Zahnektomien steigt, was ein erhöhtes Risiko für Osteoradionekrosen darstellt (Grötz et al. 2001).

Ebenso eng verknüpft mit einer reduzierten Speichelproduktion ist die Dysgeusie. Bereits ab der zweiten bis dritten Behandlungswöche ändert sich das Geschmacksempfinden. Eine reversible Ageusie tritt bei fraktionierten Gesamtdosen ab 40 Gy auf. Eine permanente entwickelt sich ab Gesamtdosen von 60 Gy. Meist bilden sich nach 2 bis 3 Monaten die Geschmacksempfindungsstörungen zurück (Budach et al. 2009).

Zervikale Lymphödeme treten häufiger in der postoperativen Bestrahlungssituation auf und sind Folge kombinierter Effekte der Operation und Radiotherapie. Meist treten sie 2–6 Monate nach der

Therapie auf. Die Patienten bemerken eine submentale oder gesichtsbetonte Schwellung (Murphy et al. 2007, Rockson 2001, Withey et al. 2001).

Eine weitere die Lebensqualität stark beeinträchtigende Nebenwirkung ist die Dysphagie. Fast alle Patienten entwickeln im Verlauf der Strahlentherapie eine Dysphagie. Bis zu 50% der Patienten entwickeln sogar eine beträchtliche Dysphagie (Rosenthal et al. 2006). Sie kann die Nahrungsaufnahme so weit einschränken, dass eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Anlage notwendig wird. Die zusätzliche Chemotherapiegabe erhöht außerdem die Rate an Dysphagie und möglicherweise auch das Auftreten einer Langzeit-Dysphagie, die sich in Form von fibrotisch bedingten Störungen oder Aspirationen äußert (Caudell et al. 2009, Lewin 2007).

Bei der Behandlung der Larynxkarzinome kommt es ab der zweiten bis dritten Behandlungswoche durch die Reaktion an Schleimhaut und Stimmbändern im Larynx bedingt zu einer zunehmenden Heiserkeit. Etwa 3 Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung bessert sich meist die Stimmqualität wieder. Die vollständige Wiedererlangung der Stimme ist circa 3 Monate nach Therapieende abgeschlossen (Giro et al. 2009).

Ein weiteres Problem der Bestrahlung in der Larynxregion ist die Entwicklung eines Larynxödems. Ab circa 70 Gy zeigt die Hälfte der Patienten ein Grad 4-Larynxödem, welches die Atemwege um mehr als 50% einengt. Die zusätzliche Chemotherapiegabe scheint die Rate nicht zu erhöhen. Nach 6 bis 9 Monaten bildet sich das Ödem meist nur um ein bis zwei Schweregrade zurück, somit werden länger persistierende Ödeme auf Dauer beschrieben. Ein erhöhtes Risiko für ein persistierendes Ödem besteht nach einer zusätzlichen Operation, bei einem bereits vorbestehendem Ödem und bei ausgedehnter Zerstörung des Knorpelskeletts durch den Tumor (Giro et al. 2009).

Auch eine Chemotherapie selbst ist mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen verbunden. Für die Chemotherapeutika Cisplatin und Carboplatin werden vor allem eine oto-, nephro- und hämatotoxische Wirkung, Elektrolytentgleisungen sowie eine Schädigung peripherer Nerven beschrieben. 5-FU wird vor allem mit einer erhöhten Rate an Mukositis, Diarröh, Hand-Fuß-Syndrom und Kardiotoxizität in Verbindung gebracht. Für Paclitaxel sind die periphere Neuropathie und die Kardiotoxizität charakteristisch. Für alle wird zudem eine erhöhte Rate an Knochenmarkdepression beschrieben (Stasche et al. 2010).

Chronische Nebenwirkungen

Als chronisch gelten Nebenwirkungen, die ab dem 91 Tag nach Behandlungsabschluss auftreten. Sie können aus den akuten Nebenwirkungen selbst entstehen oder sich unabhängig von diesen entwickeln (Perez et al. 1993b). Die meisten späten Nebenwirkungen entwickeln sich innerhalb der

ersten 3 Jahre, wenige treten aber auch erst 3 Jahre nach Abschluss der Therapie auf und zeigen eine Progredienz (Trotti 2000).

Wie bereits bei den akuten Nebenwirkungen erläutert, stellen die persistierende Xerostomie, Dysphagie, das Lymphödem, die Dysgeusie und bei Bestrahlung im Larynxbereich das Larynxödem mögliche späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie dar. Eine Verstärkung oder gehäuftes Auftreten bei ursprünglich kombinierter Radiochemotherapie wird bisher, außer für die Dysphagie, für die anderen Nebenwirkungen nicht eindeutig beschrieben (Budach et al. 2009).

Des Weiteren kann es nach einer Dosis von 60–65 Gy im Bereich der Mandibula zu Osteoradionekrosen kommen. Die Häufigkeit wird mit 5–10% angegeben (Budach et al. 2009).

Außerdem werden Spätveränderungen an der Haut beschrieben. Diese treten in Form einer sklerotischen Atrophie, subkutanen Fibrose, Hyper- oder Depigmentierung, Dauerepilation oder Teleangiektasien auf. Die Fibrose und Atrophie entwickelt sich meist Monate nach Therapieabschluss und bessert sich meist auch Jahre danach nicht (Glastonbury et al. 2010). Die Häufigkeit schwerer Fibrosen wird mit 4–8% beschrieben (Budach et al. 2009). Als Risikofaktor für das Auftreten einer schwerwiegenden Fibrose wird der Zustand nach einer Neck dissection beschrieben (Hirote et al. 2004).

Ein weiteres Problem nach Radiotherapie im Kehlkopfbereich ist die Stimmqualität. Es hat sich zwar gezeigt, dass die lebensqualitätsbezogene Stimmqualität nach Radiochemotherapie besser ist als nach einer Laryngektomie, trotzdem ist die Qualität der Stimme auch nach einer Radiotherapie durchaus beeinträchtigt. Ursache ist die Trockenheit der laryngealen Mucosa, Muskelatrophie, Erythem und Fibrose nach Radiotherapie im Larynxbereich (Lazarus 2009). Für Hypopharynxkarzinompatienten wird ab einer Gesamtdosis von 66 Gy eine Fibrose der Stimmlippen beschrieben, die dann eine Heiserkeit bedingt (Budach et al. 2009).

1.9 Zielstellung

Ziel der Arbeit war es für das gewählte Patientenkollektiv und einen definierten Therapiezeitraum die Therapieergebnisse für unterschiedliche Therapieschemata zu ermitteln und mit der internationalen Literatur in Bezug auf das Überleben, Rezidivverhalten und die Fernmetastasierung zu vergleichen. Dies sollte unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Akut- und Spättoxizitäten erfolgen und zeigen, ob durch bestimmte Therapieschemata ein mehr oder weniger an Toxizität zu beobachten ist. Neue Erkenntnisse über die subjektive Zufriedenheit der Patienten sollte dabei ein eingesetzter Patientenfragebogen bringen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 269 Patienten untersucht. Erfasst wurden alle Patienten, die wegen eines Tumors im Kopf–Hals–Bereich in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2007 in Behandlung waren. Die Zeit der Nachbeobachtung erstreckte sich bis zum Todesdatum oder bis zum 10.11.2009. Sie betrug im Mittel 36,2 Monate (0 bis 135 Monate).

Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Informationen zur Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf wurden den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock entnommen. Fehlende Angaben, insbesondere zum genauen Todesdatum und der Todesursache, wurden mit Hilfe des Klinischen Krebsregisters in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock ergänzt. Wenn auch hier keine Informationen zum aktuellen Status des Patienten erhoben werden konnten, wurde für die entsprechenden Patienten eine Melderegisterauskunft durchgeführt, um festzustellen, ob und wann der Patient verstorben war. Außerdem erfolgte eine Melderegisterauskunft, wenn keine gültige Adresse für den Versand des Fragebogens vorlag.

2.1.1 Diagnostik und Operation prae radiationem

Im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgte in der Regel eine Panendoskopie mit histologischer Sicherung des Primärtumors, eine Computertomographie bzw. MRT–Untersuchung der Halsregion und eine Ultraschalluntersuchung der Halsregion zur Beurteilung des Lymphknotenstatus. Die Ausbreitungsdiagnostik bezüglich einer Fernmetastasierung beinhaltete in der Regel eine Sonographie vom Abdomen, ein Röntgen-Thorax sowie eine Skelettszintigraphie.

War nach Zusammenschau aller Befunde eine kurative Resektion des Primärtumors und der zervikalen Lymphknotenmetastasierung möglich, wurde chirurgisch vorgegangen. Der überwiegende Teil der Patienten wurde in der HNO–Klinik oder der MKG-Klinik der Universität Rostock operiert. Nach der Operation erfolgte eine histologische Aufarbeitung der Operationspräparate. Eine R2–Resektion lag bei makroskopischem Tumorrest vor, eine R1–Resektion bei mikroskopischem Tumorrest im Resektionspräparat und eine R0–Resektion bei tumorfreien Resektionsrändern.

2.1.2 Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie bestand in der postoperativen Situation bei Zustand nach R1–bzw. R2–Resektion, pT3- und T4–Kategorie sowie pN1, 2 und 3–Kategorie. Eine definitive Therapie

erfolgte bei Inoperabilität des Tumors, bei Nichtoperationsfähigkeit des Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen sowie bei Ablehnung der Operation seitens des Patienten, vor allem bei Wunsch nach Organerhalt.

Bestrahlungsplanung

Zur Immobilisierung des Kopfes wurde eine individuelle Maske aus thermoplastischem Kunststoff angefertigt, auf der die Isozentrumsmarkierungen eingezeichnet werden konnten. Anschließend erfolgten die Durchführung einer Planungs-Computertomographie mit Maske, eine individuelle Zielvolumendefinition sowie die physikalische Planung. Im Zielvolumen erfasst wurden die Primärtumorregion, die befallenen Lymphabflussgebiete sowie die regionären Lymphabflussgebiete. Dazu zählten unter anderem das zervikale, ggf. das supraklavikuläre und ggf. das obere mediastinale Lymphabflussgebiet.

Radiotherapieschemata

Zu Beginn des Erfassungszeitraumes wurde in der Regel 2D-geplant bestrahlt. Später wurde auf die 3D-geplante Radiotherapietechnik umgestellt. Angegeben sind die Bestrahlungsdosen am Referenzpunkt. Die Bestrahlung erfolgte am Telekobaltgerät und am Linearbeschleuniger.

Konventionell-fraktioniert, 2D-geplant:

Zunächst wurden die Primärtumorregion und das regionäre Lymphabflussgebiet in einer Einzeldosis von 2,0 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 36,0 Gy individuell kollimiert über zwei seitlich opponierende Stehfelder bestrahlt, mit Erfassung des supraklavikulären Lymphabflussgebietes oder separat über ein anteriores Stehfeld (GD 50,0 Gy, bei Befall 56,0 Gy). Bei Befall der supraklavikulären Lymphknoten oder bei Vorliegen eines subglottischen Larynxkarzinoms wurde das obere mediastinale Lymphabflussgebiet über eine mediastinale Pendelung (GD 50,0 Gy, bei Befall 56,0 Gy) bestrahlt. Anschließend erfolgte zur Rückenmarksschonung eine Feldverkleinerung der Stehfelder von dorsal über einen individuellen Block bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gy. In dieser Serie wurde das dorsale Lymphabflussgebiet durch angrenzende Elektronenfelder miterfasst.

Danach erfolgte eine Dosisaufsättigung im Bereich der ehemaligen Tumorregion und der tumorbefallenen Lymphknoten über zwei seitlich opponierende Felder. In der postoperativen Situation in der Regel bis zu einer Gesamtdosis von 64,0 Gy bzw. 66,0 Gy, in der definitiven Situation in der Regel bis zu einer Gesamtdosis zwischen 70,0 bis 76,0 Gy.

Konventionell fraktioniert, 3D-geplant:

Zunächst wurden über 2 laterale Stehfelder in einer Einzeldosis von 2,0 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 18,0 Gy die ehemalige Primärtumorregion und das regionäre Lymphabflussgebiet individuell kollimiert bestrahlt. Danach erfolgte eine Umstellung zur Schonung des Rückenmarks auf eine 6-Feldertechnik im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion und des regionären Lymphabflussgebietes in einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 38,0 Gy. Ggf. wurde das mediastinale Abflussgebiet mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 (bei Befall bis 56,0 Gy) mittels Pendeltechnik mitbestrahlt. Anschließend erfolgte eine Dosisaufsättigung der ehemaligen Primärtumorregion und befallenen Lymphknoten in einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 64,0 bzw. 66,0 Gy in der postoperativen Situation. In der definitiven Situation in der Regel bis zu einer Gesamtdosis zwischen 70,0 bis 76,0 Gy.

Konventionell + hyperfraktioniert akzeleriert (im Rahmen des HART-Protokolls):

Es erfolgte die Bestrahlung der Primärtumorregion und des regionären Lymphabflussgebietes in einer Einzeldosis von 2,0 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 18,0 Gy über zwei gegenständige Felder. Anschließend erfolgte zur Schonung des Rückenmarks eine Umstellung auf eine 6-Feldertechnik und es wurde in gleicher Einzeldosis bis zu einer Dosis von 30,0 Gy weiter bestrahlt. Danach erfolgte die Umstellung der Fraktionierung in einer Einzeldosis von 1,4 Gy zweimal täglich bis zu einer Dosis von 53,8 Gy. Die Primärtumorregion und befallenen Lymphknoten wurden danach in gleicher Einzeldosis und Fraktionierung bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 73,4 Gy therapiert.

Hyperfraktionierte Radiotherapie:

Es wurde ähnlich der oben genannten ersten beiden Schemata unter Einbezug von Primärtumorregion, befallenem und elektiven Lymphabstromgebiet mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy zweimal täglich bestrahlt. Die Gesamtherddosis betrug 60,0 bis 66,0 Gy. Bei einem Patienten wurde nach 45,0 Gy nicht weiter bestrahlt.

Hypofraktionierte Radiotherapie:

Die Primärtumorregion und das regionäre Lymphabflussgebiet wurden in der Regel in einer Einzeldosis von 3,0 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy in einer Mehrfeldertechnik isozentrisch bestrahlt. Anschließend erfolgte in einigen Fällen die individuelle Dosisaufsättigung der Primärtumorregion und befallenen Lymphknoten in einer Einzeldosis von 3,0 Gy bis 45,0 oder 54,0 Gy.

2.1.3 Chemotherapie-Schemata

Angegeben sind die Dosierungen bei Applikation der vollen Dosierung sowie die am häufigsten verwendeten Schemata.

5-Fluorouracil + Cisplatin / Carboplatin:

Parallel zur Bestrahlung erfolgte am 1. bis 5. und 29. bis 33. Tag die Chemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag als Kurzinfusion und 5-Fluorouracil 800 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag als Dauerinfusion. Bestand eine Kontraindikation für die Cisplatingabe wurde alternativ Carboplatin in einer Dosierung von 70 mg/m² / Körperoberfläche oder diverser AUC-Schemata verwendet.

Paclitaxel + Cisplatin / Carboplatin:

Cisplatin wurde an den Bestrahlungstagen 1. bis 5. und 29. bis 33. in einer Dosierung von 20 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag verabreicht. Bei Kontraindikation für Cisplatin wurde Carboplatin in einer Dosierung von 70 mg/m² / Körperoberfläche pro Tag oder diverser AUC-Schemata verwendet. Parallel dazu erfolgte zweimal wöchentlich über den gesamten Bestrahlungszeitraum hinweg die Paclitaxelgabe in einer Dosierung von 25 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag.

Im Rahmen palliativer Schemata betrug die Dosierung für Carboplatin AUC-2 (meist an Tag 1 und 15 verabreicht) und für Paclitaxel 80 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag (meist an Tag 1, 8, 15).

Cisplatin mono / Carboplatin mono:

An den Bestrahlungstagen 1. bis 5. und 29. bis 33. wurde Cisplatin in einer Dosierung von 25 oder 20 mg/m²/ Körperoberfläche pro Tag als Kurzinfusion verabreicht, bei Kontraindikationen für Cisplatin erfolgte die Carboplastingabe in einer Dosierung von 70 mg/m²/ Körperoberfläche oder nach diversen AUC-Schemata.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung und Dokumentation

Mit Hilfe des Klinischen Krebsregisters in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock wurde eine Liste von allen Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor erstellt, die sich von 1998 bis 2007 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock in Behandlung befanden.

Ausgehend von dieser Liste wurden alle Patientenunterlagen und Bestrahlungsprotokolle zu den betreffenden Patienten durchgesehen.

Um eine einheitliche Dokumentation zu ermöglichen, wurde ein Erhebungsbogen erarbeitet. Mit diesem wurden für jeden Patienten die Stammdaten, wie Name, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, soziale Noxen, der Karnofsky Performance Status (KPS) sowie tumorspezifische Daten, wie die TNM-Klassifikation und das UICC-Stadium, das Grading, der Resektionsstatus, die Histologie, der Diagnosezeitpunkt und die erfolgte Diagnostik, die Erstsymptomatik, die erfolgte Therapie und das Ansprechen erfasst. Bezuglich der Lokalisation wurden die Tumoren den Kategorien Mundhöhle/Oropharynx, Hypopharynx und Larynx entsprechend der UICC-Klassifikation zugeordnet. Bei 31 Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren konnte zum Diagnosezeitpunkt nicht mehr festgestellt werden, von welcher Lokalisation der Tumor seinen Ursprung nahm. Für diese Tumoren wurde die Kategorie Mehretagentumor (MET) gewählt.

Außerdem wurden die akute und chronische Toxizität, eventuelle Rezidive und deren Therapie, eine eventuelle Fernmetastasierung und deren Therapie, Zweit- bzw. Drittkarzinome sowie der eventuelle Todeszeitpunkt und die Ursache erfasst.

Das Datenmaterial wurde daraufhin in das Datenbanksystem des Statistiksystems SPSS übertragen und für die statistische Auswertung aufgearbeitet.

2.2.2 Beurteilung der Nebenwirkungen

Die Toxizität wurde zum Teil nach den Kriterien der Common Toxicity Criteria (CTC), nach den Lent Soma–Kriterien sowie Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) graduiert. Die Informationen wurden den Krankenakten entnommen. Dabei wurden die während der Therapie sowie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen durch die Ärzte der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock objektiv erhobenen und dokumentierten Nebenwirkungen erfasst. Außerdem erfolgten Nachsorgeuntersuchungen durch die Ärzte der HNO- und MKG-Klinik der Universität Rostock. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock schriftlich mitgeteilt und diese dokumentierten Nebenwirkungen wurden ebenfalls erfasst.

Akute Nebenwirkungen

Als akute Nebenwirkungen gelten Nebenwirkungen, die während der Therapie und bis zu 90 Tage nach Therapieabschluss auftreten (Perez et al. 1993a). Sie wurden mit Hilfe der CTC–Kriterien beurteilt.

Die CTC–Kriterien sind vom National Cancer Institute 1988 im Rahmen einer Konsensuskonferenz verschiedener onkologischer Fachgruppen neu entwickelt worden und stellen eine Erweiterung bzw.

Modifikation der Systematik der Weltgesundheitsorganisation dar. Im deutschen Sprachraum wurde mit Hilfe mehrerer Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft durch eine Überarbeitung der CTC eine Systematik geschaffen, die die Dokumentation von akuten Nebenwirkungen sowohl während einer alleinigen Radio- und Chemotherapie als auch kombinierten Radiochemotherapie ermöglicht. Sie setzen sich aus 12 Haupt- und mehreren organspezifischen Nebenkriterien zusammen.

Die Klassifikation erfolgt in folgende Schweredrige:

Grad 0 – keine

Grad 1 – gering / leicht

Grad 2 – mäßig / deutlich

Grad 3 – stark / ausgeprägt

Grad 4 – lebensbedrohlich (Seegenschmiedt et al. 1999, Seegenschmiedt 1998a)

In der vorliegenden Arbeit wurde die von der Phase-I/II-Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft erstellte deutschsprachige Fassung der aktualisierten Version der CTC-Tabelle der EORTC 9/1992 (Berdel et al. 1994) verwendet, welche entsprechend den Vorschlägen der Leitkommission Qualitätssicherung der Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft ergänzt wurde durch spezifische akute Nebenwirkungen während und nach Radiotherapie, denen die RTOG-EORTC-Systematik zu Grunde liegt (Cox et al. 1995).

Folgende Nebenwirkungen wurden damit beurteilt:

Mukositis, Dermatitis, Dysphagie, Geschmacks- und Geruchsverlust, Gewichtsabnahme, Heiserkeit/Stimmbandödem, Infektion, Kreatininanstieg, Hämoglobinabfall (Anämie), Leukopenie, Thrombopenie, ALAT-, ASAT-, GGT- und AP-Anstieg, Hypercalcämie, Hypocalcämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie. Als maximale Toxizität gilt der höchste aufgetretene Grad der Nebenwirkungen.

Für die Nebenwirkung submentales Ödem wurde analog der CTC- Kriterien bewertet.

Die Laborparameter Anämie, Leukopenie und Thrombopenie wurden mit der jeweils höchsten Ausprägung zu den Zytopenien zusammengefasst. Die Parameter ALAT, ASAT, GGT und AP zu dem Leber-Galle-Parameter und die Parameter Hypercalcämie, Hypocalcämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie zu dem Parameter Elektrolytentgleisung mit der jeweils höchsten Ausprägung.

Chronische Nebenwirkungen

Als chronische Nebenwirkungen sind Folgen der Therapie definiert, die 91 Tage nach Therapieabschluss auftreten (Perez et al. 1993b).

Für die vorliegende Arbeit wurde für die Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen überwiegend die deutschsprachige Übersetzung und Modifikation der RTOG/EORTC-Kriterien (Cox et al. 1995) verwendet, die von Seegenschmiedt und Sauer 1993 erstellt und 1998 von Seegenschmiedt erneut publiziert wurde (Seegenschmiedt 1998b). Wie bei den CTC-Kriterien erfolgt die Einteilung in Grad 0 bis 4.

Folgende Nebenwirkungen wurden damit beurteilt: Dermatitis, Unterhautfibrose (subkutane Fibrose), Xerostomie, Dysphagie, Heiserkeit/Stimmbandödem und Osteoradionekrose.

Als maximale Toxizität gilt der höchste aufgetretene Grad der Nebenwirkungen.

Außerdem wurden für die Beurteilung einiger Nebenwirkungen die Lent-Soma-Kriterien verwendet. Sie stellt eine vom National Institute für Cancer entwickelte Klassifikation von Nebenwirkungen von 38 Organsystemen dar. Anwendung findet sie bei der Dokumentation von Nebenwirkungen nach alleiniger Chirurgie, Radio- und Chemotherapie, aber auch nach kombinierten Therapieschemata. Eingeteilt wird ebenfalls in Schweregrade (Grad 0: keine, Grad 1: gering/leicht; Grad 2: mäßig/deutlich; Grad 3: ausgeprägt/schwer; Grad 4: lebensbedrohlich, Grad 5: letal). Außerdem werden bei jedem Organsystem vier verschiedene Kategorien berücksichtigt (subjektiv: klinische Symptome durch Angaben des Patienten, objektiv: Beschreibung objektiver Befunde durch den Arzt, Management: Therapie, Analyse: Verfahren zur spezifischen Quantifizierung und Validierung von Spätfolgen) (Seegenschmiedt et al. 2000, Seegenschmiedt 1998c).

Anwendung fand die Einteilung nach den Lent-Soma-Kriterien in der vorliegenden Arbeit bei der Beurteilung des submental Ödems für das Organsystem Haut/subkutanes Gewebe sowie für das Organsystem Schleimhaut–Mund– und Pharynxbereich (Oropharynx) für die Nebenwirkungen Schmerzen und Geschmacksverlust.

Der Parameter Gewichtsabnahme wurde analog der CTC-Kriterien bewertet.

Insgesamt wurde das Auftreten von chronischen Nebenwirkungen für 3 Zeitbereiche betrachtet: 4 Monate bis 1 Jahr, 1 Jahr bis 3 Jahre und mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss.

Beurteilung der Stimmbildung

Es wurden die erhobenen Informationen aus den Krankenakten zur Stimmbildung den Kategorien normale Stimmbildung, keine Stimmbildung, Ersatzstimme und Heiserkeit zugeordnet und bezüglich Unterschieden zwischen der definitiven RCT/RT- vs. postoperativen RCT/RT-Gruppe jeweils bis 3 Monate, 4 bis 12 Monate, 1 bis 3 Jahre und mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss analysiert.

Zur Gruppe der Ersatzstimme wurde die Ösophagusersatzstimme, die Nutzung einer Stimmprothese oder eines Elektrolarynx sowie die Nutzung einer Pseudoflüstersprache gezählt.

2.2.3 Fragebogen

Zur weiteren auch subjektiv vom Patienten erlebten Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen, erhielten alle lebenden Patienten einen Fragebogen. Die Fragebögen wurden erstmals im Januar 2009 versendet. Da einige Briefe aufgrund einer fehlerhaften Adresse zurückkamen, wurden im Mai 2009 nach Melderegisterauskunft für die betreffenden Patienten erneut Fragebögen versendet.

2.2.3.1 Aufbau und Grundlagen des Fragebogens

Es wurden Fragen zu mehreren Themenkomplexen gestellt. Im allgemeinen Teil wurden die Patienten gebeten, Angaben zu ihrer Person, beruflichen Situation und Genussgewohnheiten zu machen. Des Weiteren folgte ein Komplex mit Fragen zum Thema Schluckbeschwerden, ein Komplex zum Themenbereich Kommunikation, ein Komplex zu therapiebedingten Beschwerden sowie jeweils ein Komplex zu körperlichen Beschwerden, der körperlichen Funktions- und Leistungsfähigkeit und psychischen Auswirkungen. Abschließend wurden die Patienten gebeten, eine Aussage darüber zu geben, ob sie sich wieder für die jeweilige erfolgte Therapie entscheiden würden (Fragebogen siehe Anhang).

Zur Beantwortung der Fragen wurde eine 5-stufige Likert-Skala gewählt, wobei 0 für keine Beschwerden stand und 4 für starke Beschwerden.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Fragebogen entstand in Anlehnung an den von Anke Garz (Garz 1996) veröffentlichten Fragebogen.

Die 3 Fragenkomplexe zu den Bereichen körperliche Beschwerden, psychische Auswirkungen und der körperlichen Funktions- und Leistungsfähigkeit wurden für den vorliegenden Fragebogen übernommen. Für den verwendeten Fragebogen erfolgte eine ausführliche psychometrische Prüfung, welche eine hohe Reliabilität, kriteriumsbezogene Validität, Konstruktvalidität sowie inhaltliche Validität ergab, die demzufolge auch für die im vorliegenden Fragebogen übernommenen Teilbereiche galt.

Zusätzlich wurde der Fragebogen um die Komplexe Schluckbeschwerden, Kommunikation und therapiebedingte Beschwerden erweitert, durch eigene Ergänzungen und in Anlehnung an den von Christina Meuer (Meuer 2002) veröffentlichten Fragebogen.

2.2.3.2 Psychometrische Prüfung

Es erfolgte als Erstes eine Überprüfung der Reliabilität. Reliabilität wird definiert als die Genauigkeit einer Messung. Somit ist es der Anteil an der Varianz der durch Unterschiede des gemessenen Merkmals erklärt werden kann und nicht durch Messfehler zufällig entsteht. Ein Test ist reliabel, wenn die erhaltenen Werte frei von Messfehlern sind. Zur Ermittlung wurde die Messung der Internen Konsistenz mittels Cronbachs Alpha verwendet. Dabei sollte der Koeffizient größer 0,7 sein (Cortina 1993).

Des Weiteren wurde zur indirekten Ermittlung der Validität die Faktorenanalyse verwendet. Validität bedeutet Gültigkeit, das heißt ob der Test das misst, was er zu messen beabsichtigt (Friedrich et al. 1980). Für die Ermittlung der Konstruktvalidität wurde die Hauptkomponentenanalyse genutzt mit orthogonaler Rotation nach dem Varimax-Kriterium. Fehlende Werte wurden durch Mittelwerte ersetzt. Die Anzahl der zu extrahierenden Faktoren wurde vorgegeben.

Die Faktorenanalyse ermöglicht zu prüfen, ob sich hinter den betrachteten Variablen Gruppen von Variablen befinden, denen eine komplexere Hintergrundvariable, wie z.B. therapiebedingte Beschwerden, zugeordnet werden kann. Dabei wird angenommen, dass Variablen die miteinander hohe Korrelationskoeffizienten aufweisen, einen gemeinsamen Faktor aufweisen. Sie ermöglicht es damit, eine Vielzahl von Variablen auf wenige Faktoren zu reduzieren (Brosius 1998).

Mit Hilfe des Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)–Maßes kann getestet werden, ob eine Variablenauswahl für eine Faktorenanalyse geeignet ist. In der vorliegenden Arbeit errechneten sich KMO-Maße zwischen 0,6–0,8, welche damit mittelprächtig bis mäßig waren, so dass die Zusammenstellung der Variablen für ein faktorenanalytisches Modell durchaus geeignet war (Mason et al. 2008, Brosius 1998). Die minimale Bedingung für das KMO-Maß für die Hauptkomponentenanalyse liegt bei 0,5 (Cureton et al. 1983). Für die Faktorkoeffizienten der Varimax-Rotation wurde ein Grenzwert größer 0,4 gewählt. Dies bedeutet, dass die Variablen Faktorladungen von mindestens 0,4 auf die gewählten Faktoren aufwiesen.

2.2.3.3 Statistische Auswertung des Fragebogens

Für die Auswertung wurden Mittelwerte für die einzelnen Fragenkomplexe berechnet und mittels U–Test nach Mann und Whitney auf statistisch signifikante Unterschiede mit der Monte–Carlo Methode zwischen den einzelnen Therapieschemata analysiert.

Anschließend erfolgte eine Auswertung für die einzelnen Fragen des Fragebogens. Dabei wurde mit Hilfe von Kreuztabellen und der Monte–Carlo–Methode bzw. dem exakten Test nach Fischer auf

signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieschemata bezüglich des Auftretens von einzelnen Nebenwirkungen (kaum-stark) und bezüglich des Auftretens von erheblich bis starken Nebenwirkungen analysiert.

2.2.4 Responseraten und Rezidive

Nach Abschluss einer definitiven Radio-/Radiochemotherapie wurde die Remission eingeschätzt. Informationen über das Ansprechen wurden sowohl der HNO-Abschlussuntersuchung entnommen und der ersten bis zweiten Nachsorgeuntersuchung der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock, welche in der Regel 3 Monate nach Therapieabschluss stattfand.

Es wurde unterschieden zwischen einer kompletten Remission (CR), einer Teilremission (PR), keiner Veränderung (NC) sowie einer Progression (PD). Laut RECIST-Kriterien ist eine komplette Remission definiert als vollständige Zerstörung aller Zielläsionen. Von einer Teilremission spricht man, wenn eine Verkleinerung um mindestens 30% der Summe der Durchmesser der Zielläsionen in Bezug zum Ausgangswert vorliegt. Eine Progression liegt vor, wenn die Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% zunimmt. Keine Veränderung liegt vor, wenn die Rückbildung kleiner als 30% ist oder die Summe der Durchmesser um weniger als 20% zunimmt (Eisenhauer et al. 2009).

Es wurde zwischen Lokal- und Lymphknotenrezidiv unterschieden. Alle Rezidive welche innerhalb von 3 Monaten nach Therapieabschluss auftraten, wurden als Progression bezeichnet und getrennt betrachtet. Als Lokal- bzw. Lymphknotenrezidiv wurden somit alle Rezidive aus einer kompletten Remission, einer Teilremission und keiner Veränderung heraus mehr als 3 Monate nach Therapieabschluss gezählt, da die definitive Therapie häufig nur zu einer Teilremission führte. Zu beachten ist, dass sich einige Patienten der Nachsorge entzogen und somit möglicherweise einige Rezidive oder Progressionen nicht dokumentiert wurden.

Für das lokal- und lymphknotenrezidivfreie Überleben wurde das Eintreten eines Rezidives als echtes Ereignis definiert. Patienten mit einem Progress oder keinem Lokalrezidiv wurden censored.

2.2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 15.0.

Die Auswertung der Patientendaten wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik durchgeführt. Dabei wurden sowohl Mittelwerte, Mediane und Spannweiten berechnet.

Kategoriale Daten wurden mit Hilfe von Kreuztabellen auf signifikante Unterschiede ausgewertet, meist in Bezug auf die Therapieform oder Tumorlokalisation. Dabei wurden die Therapiegruppen

stellenweise paarweise miteinander verglichen und stellenweise die definitive RCT/RT-Gruppe gegen die postoperative RCT/RT-Gruppe bzw. die Radiochemotherapiegruppe mit der alleinigen Radiotherapiegruppe verglichen. Wenn auf signifikante Unterschiede in den Tumorlokalisationen geprüft wurde, wurden die einzelnen Tumorlokalisationen gegen die Restlichen als Gruppe verglichen. Als signifikant galt $p < 0,05$, entweder mit der Monte-Carlo-Methode oder wenn möglich mit dem exakten Test nach Fischer berechnet.

Ordinale und numerische Daten wurden meist in Kategorien eingeteilt und mit Hilfe von Kreuztabellen auf statistisch signifikante Unterschiede getestet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit dem Log-Rank-Test für verschiedene Einflussgrößen paarweise verglichen. Die Kaplan-Meier-Methode ist die populärste Methode zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten. Mit ihrer Hilfe lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem gewissen Zeitpunkt eintritt, auch wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume aufweisen. Ebenso kann man mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve spezifische Überlebenszeiten und Überlebensraten ermitteln. Außerdem ist es mit Hilfe des Log-Rank-Tests möglich, einen Vergleich von Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Gruppen vorzunehmen (Jager et al. 2008, Ziegler et al. 2007). Die Kaplan-Meier-Methode gilt ebenso bei der Berechnung von lokalen Kontrollraten als geeignete Methode (Parsons et al. 1990).

Zeiten wurden jeweils vom Diagnosedatum bis zum jeweiligen Endpunkt berechnet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Es wurden sowohl mediane und mittlere Überlebenszeiten als auch 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) berechnet. Wenn keine 5-JÜR angegeben werden konnten, wurden kürzere JÜR angegeben. Für das Gesamtüberleben wurde als echtes Ereignis der Tod jedweder Ursache gewertet, für das krankheitsspezifische Überleben der Tod bedingt durch den Primärtumor. Als censiertes Ereignis wurde das Ende des Beobachtungszeitraumes gezählt, bei Überleben des Selbigen, beim krankheitsspezifischen Überleben zusätzlich der Tod durch andere Ursache. Bezuglich des progressionsfreien Überlebens wurde das Eintreten einer Progression in Form einer primären Progression (Zeit=Ende der Radiotherapie), eines erneuten Progresses bei nicht Vollremission, eines lokoregionären Rezidives oder das Auftreten einer Fernmetastasierung als echtes Ereignis definiert. Patienten, die den Beobachtungszeitraum progressionsfrei überlebten oder ohne beschriebenen Progress verstarben, wurden censiert. Für das fernmetastasierungsfreie Überleben wurde das Eintreten einer Fernmetastasierung als echtes Ereignis definiert. Patienten, die den Beobachtungszeitraum ohne Fernmetastasierung überlebten oder Fernmetastasen aufgrund eines Zweit- oder Drittkarzinoms erlebten, wurden censiert.

Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben wurden in der univariaten Analyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode getestet. Unterschiede zwischen den Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft. Bei $p < 0,05$ wurden die betreffenden Prognosefaktoren zusätzlich der multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regression zugeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 269 Patienten untersucht. Erfasst wurden alle Patienten, die wegen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2007 in Behandlung waren. Dazu zählten hauptsächlich Patienten mit einem Tumor im Larynx-, Hypopharynx-, Mundhöhlen- und Oropharynxbereich, die eine definitive Radio- oder Radiochemotherapie sowie Patienten, die eine adjuvante oder postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erhielten.

Geschlechts- und Altersverteilung

Weiblich waren 8,6% (23/269) der Patienten und männlich 91,4% (246/269).

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel bei 58,5 Jahren. Ein Häufigkeitsgipfel zeigte sich mit 29,4% (79/269) für das 51. bis 60. Lebensjahr und mit 32% (86/269) für das 61. bis 70. Lebensjahr.

Die Analyse der Altersverteilung in den einzelnen Tumorlokalisationen zeigte, dass Patienten mit einem Larynxkarzinom ein signifikant höheres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten im Vergleich mit den Tumoren der anderen Lokalisationen (Monte-Carlo-Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Tabelle 1 zeigt das mediane und mittlere Alter der Patienten sowie die Spannweite (SW) bei Diagnosestellung der einzelnen Tumorlokalisationen.

Lokalisationen	Anzahl n	Mittleres Alter (Jahre)	Medianes Alter (Jahre)	SW (Jahre)
Hypopharynx	84	57,1	58	35 - 76
Larynx	117	60,2	62	41 - 82
Mundhöhle/Oropharynx	36	59,3	58	40 - 89
Mehretagentumor	31	55,3	57	39 - 72
alle Lokalisationen	269	58,5	59	35 - 89

Tab. 1: Alter der Patienten bei Diagnosestellung, SW - Spannweite

Rauchverhalten und Alkoholkonsum

Von den Patienten, die Angaben zum Rauchverhalten machten, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 90,4% (207/229) Raucher. Mehr als die Hälfte dieser Patienten konsumierte täglich zwischen 20 bis 39 Zigaretten (Tab. 2).

Es konsumierten 80,7% (171/212) der Patienten mindestens gelegentlich Alkohol. Es litten 38,7% (82/212) an einem Alkoholabusus (Tab. 2).

Sowohl Nikotin als auch Alkohol zu konsumieren gaben 56,9% (153/269) der Patienten an.

Nikotinkonsum pro Tag	Patienten		Menge des Alkoholkonsums	Patienten	
	n	%		n	%
kein Nikotinkonsum	22	9,6	kein Alkoholkonsum	41	19,3
<20 Zigaretten	50	21,8	gelegentlich	41	19,3
20 - 39 Zigaretten	121	52,8	regelmäßig	48	22,6
40 - 59 Zigaretten	8	3,5	Alkoholabusus	82	38,7
>59 Zigaretten	1	0,4	Gesamt	212	100
Nikotinabusus	27	11,8	keine Angabe	57	
Gesamt	229	100			
keine Angabe	40				

Tab. 2: Häufigkeiten von Nikotin- und Alkoholkonsum

Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mit Hilfe des KPS (%) beurteilt. Bei n= 179 Patienten konnte ein KPS aus den Akten erhoben werden. Er lag bei 54,7% (98/179) dieser Patienten zwischen 90 bis 100%, bei 43,6% (78/179) zwischen 70 bis 80% und bei 1,7% (3/179) zwischen 50 bis 60%.

3.2 Tumorcharakteristika

Bezüglich der Tumorlokalisation wurden am häufigsten Larynx- und Hypopharynxkarzinome im Auswertekollektiv diagnostiziert.

Die meisten Karzinome waren Plattenepithelkarzinome im mäßigen Differenzierungsgrad. Tumoren der T4-, N2-Kategorie und somit im UICC-Stadium IVA waren im ausgewerteten Kollektiv am häufigsten vertreten. Eine Fernmetastasierung wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur 4,1% (11/269) der Patienten auf. Am häufigsten fand sich darunter mit 45,5% (5/11) eine Metastasierung im Bereich der Lunge und mit 18,2% (2/11) eine Metastasierung im Bereich der Leber (Tab. 3).

Tumorlokalisierungen	Patienten Anzahl n (%)	T-Kategorien	Patienten Anzahl n (%)
Mundhöhle/Oropharynx	36 (13,4)	T1	23 (8,6)
Hypopharynx	84 (31,2)	T2	57 (21,3)
Larynx	117 (43,5)	T3	74 (27,7)
Mehretagentumor (MET)	31 (11,5)	T4	113 (42,3)
andere- Halszyste	1 (0,4)	Gesamt	267 (100)
Gesamt	269 (100)	keine Angabe	2
Histologie		N-Kategorien	
Plattenepithelkarzinom basaloides	257 (95,5) 1 (0,4)	N0 N1 N2 N3 Gesamt	78 (29) 41 (15,2) 140 (52) 10 (3,7) 269 (100)
Plattenepithelkarzinom neuroendokrin, kleinzelliges Karzinom	4 (1,5)		
nasopharyngeales Karzinom lymphoepitheliales Karzinom	4 (1,5) 1 (0,4)		
Transitionalzellkarzinom	1 (0,4)	M-Kategorien	
Basalzelladenokarzinom	1 (0,4)	M0 M1 Gesamt	258 (95,9) 11 (4,1) 269 (100)
Gesamt	269 (100)		
Grading		Tumorstadien	
G1	9 (3,4)	Stadium I	11 (4,1)
G2	176 (67,2)	Stadium II	21 (7,8)
G3	70 (26,7)	Stadium III	50 (18,6)
G4	7 (2,7)	Stadium IVA	164 (61,0)
Gesamt	262 (100)	Stadium IVB	12 (4,5)
keine Angabe	7	Stadium IVC	11 (4,1)
		Gesamt	269 (100)

Tab. 3: Übersicht über die Tumorcharakteristika

Die Analyse bezüglich der Tumorcharakteristika in den einzelnen Tumorlokalisierungen ergab, dass Patienten mit einem Mehretagentumor (MET) im Vergleich mit den restlichen Lokalisationen vermehrt Tumoren der T3-4-Kategorie, N2-3-Kategorie sowie im Tumorstadium III-IV aufwiesen (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Ebenso fand sich bei den Hypopharynxkarzinomen häufiger eine N2-3-Kategorie und Tumorstadium III-IV (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,001$).

Bei Patienten mit einem Larynxkarzinom hingegen fand sich zum Diagnosezeitpunkt vermehrt eine prognostisch günstigere N0-1-Kategorie sowie Tumorstadium I-II (exakte Signifikanz 2-seitig $p=<0,001$).

3.3 Erstsymptomatik bei Diagnosestellung

Es wurde eine Analyse hinsichtlich der Häufigkeit der Erstsymptome Dysphagie, Heiserkeit, Dyspnoe, Schmerzen, Halslymphknotenschwellung und B-Symptomatik vorgenommen und deren Häufigkeit in den einzelnen Tumorlokalisierungen betrachtet.

Hinsichtlich der Erstsymptomatik bestanden nur geringe Unterschiede zwischen den Patienten mit einem Hypopharynx-, Mundhöhlen/Oropharynx- und Mehretagentumor (MET).

So klagten Patienten mit einem Mundhöhlen/Oropharynxkarzinom signifikant häufiger über Schmerzen, Patienten mit einem MET über eine Halslymphknotenschwellung und Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom über eine B-Symptomatik (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Patienten mit einem Larynxkarzinom unterschieden sich deutlicher von den anderen Lokalisationen. So bestand bei Diagnosestellung häufiger eine Dyspnoe und Heiserkeit (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$). Seltener als bei den anderen Lokalisationen hingegen bestand eine Halslymphknotenschwellung (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$), Dysphagie und B-Symptomatik (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Eine Dysphagie als Erstsymptomatik führte dabei nicht häufiger zu einer Dysphagie als akute oder chronische Toxizität sowie subjektiv erlebten Toxizität in den einzelnen Therapiegruppen.

Die Häufigkeiten des Auftretens der Erstsymptome in den Tumorlokalisationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf Patienten bei denen Erstsymptome dokumentiert wurden.

Tumor- lokalisationen	Dysphagie n (%)	Heiserkeit n (%)	Dyspnoe n (%)	Lymphknoten- schwellung n (%)	B-Symptome n (%)	Schmerzen n (%)
Mundhöhle/ Oropharynx	18 (62)	3 (10)	1 (3)	10 (34)	3 (10)	13 (45)
Hypopharynx	49 (64)	17 (22)	8 (10)	25 (32)	15 (19)	22 (29)
Larynx	47 (44)	60 (56)	29 (27)	12 (11)	7 (6)	27 (25)
MET*	18 (69)	9 (35)	2 (8)	13 (50)	5 (19)	6 (23)

Tab. 4: Erstsymptomatik der einzelnen Tumorlokalisationen, MET* - Mehretagentumor

3.4 Therapieform

3.4.1 Primäre Operation

Eine Operation des Primärtumors wurde bei 52,4% (141/269) der Patienten im ausgewerteten Kollektiv durchgeführt. Tabelle 5 zeigt die durchgeführten Eingriffe am Primärtumor.

Eine Neck dissection (Nd) wurde bei 46,1% (124/269) der Patienten durchgeführt, davon bei 87,1% (108/124) eine beidseitige und bei 12,9% (16/124) eine einseitige Nd. Davon war mit 45,2% (56/124) die beidseitige funktionelle Nd die am häufigsten durchgeführte, gefolgt von der beidseitigen selektiven Nd mit 14,5% (18/124).

Bei 47,2% (59/125) lag nach Operation eine R0–Resektion vor, bei 44,0% (55/125) eine R1–Resektion und bei 8,8% (11/125) eine R2–Resektion. Bei 21 Patienten konnten keine Daten zum Resektionsstatus erhoben werden.

Operationen	Patienten	
	n	%
Laserresektion, Tumorexstirpation	44	31,2
Larynxteilresektion	26	18,4
Laryngektomie	53	37,6
Hypopharynxteilresektion	1	0,7
Hypopharynxresektion	3	2,1
Hypopharynxteilresektion und Laryngektomie	12	8,5
Hypopharynxresektion und Laryngektomie	2	1,4
Gesamt	141	

Tab. 5: Operation am Primärtumor

3.4.2 Simultane Systemtherapie

Insgesamt erhielten 61% (164/269) der Patienten eine Chemotherapie, davon war die Kombination von Cisplatin+5-Fluorouracil das am häufigsten verwendete Schema (Tab. 6).

Chemotherapieschemata	Patienten	
	n	%
Cisplatin und 5-FU	87	53
Carboplatin und 5-FU	14	8,5
Cisplatin mono	16	9,8
Carboplatin mono	17	10,4
Cisplatin und Paclitaxel	13	7,9
Carboplatin und Paclitaxel	7	4,3
andere	10	6,1
Gesamt	164	

Tab. 6: Am häufigsten verwendete Chemotherapieschemata

Eine reduzierte Dosierung von Beginn der Therapie an oder im Verlauf erhielten 23,8% (39/164) der Patienten. Die häufigste Ursache war mit 69,2% (27/39) eine Knochenmarkdepression. Bei 15,2% (25/164) der Patienten erfolgte im Verlauf der Therapie ein Wechsel des Chemotherapeutikums. Am häufigsten (84%; 21/25) erfolgte ein Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin. In 72% (18/25) der Fälle war ein Anstieg der Retentionsparameter der Grund. Bei 18,3% (30/164) der Patienten verzögerte sich der geplante Chemotherapiebeginn oder die Fortführung. In 80% (24/30) der Fälle war eine Knochenmarkdepression die Ursache. Bei 6,7% (11/164) der Patienten musste die Chemotherapie vorzeitig abgebrochen werden. Bei 45,5% (5/11) der Patienten war eine Knochenmarkdepression der Grund, bei 27,3% (3/11) eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

3.4.3 Radiotherapie

Bei 60,2% (162/269) der Patienten im ausgewerteten Kollektiv wurde eine Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert, 2 Patienten erhielten die Chemotherapie alternierend und 39% (105/269) erhielten eine alleinige Radiotherapie.

Die Tabellen 7–9 geben einen Überblick über die medianen/mittleren Gesamt- und Einzeldosen sowie die Spannweiten (SW) für die einzelnen Fraktionierungs- und Therapieschemata und die Häufigkeiten der Fraktionierungen insgesamt und in den Therapieschemata.

Fraktionierungsschemata	definitive RCT/RT n (%)	postoperative RCT/RT n (%)	Gesamt n (%)
konventionell fraktioniert	83 (67,5)	135 (92,5)	218 (81)
HART-Schema	21 (17,1)	6 (4,1)	27 (10)
hyperfraktioniert	3 (2,4)	1 (0,7)	4 (1,5)
hypofraktioniert	11 (8,9)	1 (0,7)	12 (4,5)
konventionell und hypofraktioniert	5 (4,1)	3 (2,1)	8 (3,0)

Tab. 7: Häufigkeit der Fraktionierungsschemata in den Therapieschemata

Fraktionierungsschemata	medianen GD und SW (Gy)	medianen ED (Gy) und SW
konventionell fraktioniert	64,0 (3,6 - 76,0)	2,0 (1,8-2,0)
HART-Schema	70,6 (37,0 - 75,8)	2,0 (1,8-2,0) 1x tägl. + 1,4 (1,4-1,5) 2x tägl.
hyperfraktioniert	61,5 (45,0 - 66,0)	1,5 (1,5-1,5) 2x täglich
hypofraktioniert	36,0 (21,0 - 55,0)	3,0 (2,5-3,0)
konventionell und hypofraktioniert	37,4 (19,0 - 46,2)	1,9 (1,8-2,0) + 3,0 (3,0-4,0)

Tab. 8: Mediane Gesamt (GD)- und Einzeldosen (ED) in Gy mit den Spannweiten (SW)

Therapieschemata	medianen / mittleren GD (Gy) und SW
definitive Radiochemotherapie	70,0 / 65,0 (22,0 - 76,0)
definitive Radiotherapie	63,0 / 52,2 (3,6 - 75,8)
postoperative Radiochemotherapie	64,0 / 65,2 (39,0 - 74,0)
postoperative Radiotherapie	63,0 / 62,4 (19,0 - 74,0)

Tab. 9: Mediane und mittlere Gesamtdosen (GD) in Gy mit den jeweiligen Spannweiten (SW)

Bei 3,0% (8/269) der Patienten erfolgte nach einer anfangs konventionell begonnenen Bestrahlung ein Wechsel auf eine hypofraktionierte Bestrahlung (konventionell+hypofraktioniert), wobei dieses und das hypofraktionierte Konzept meist im Rahmen palliativer Konzepte durchgeführt wurde.

Die mittlere Zeitdauer der Strahlentherapie unter Miteinberechnung der bestrahlungsfreien Wochenenden betrug 45 Tage, mit einer Spannweite von 1 bis 73 Tagen. Die Zeitdauer der definitiven Radiotherapiegruppe war mit einer mittleren Bestrahlungsdauer von 35 Tagen (1-73 Tage) signifikant am kürzesten im Vergleich mit den anderen Therapieschemata (Monte-Carlo-Signifikanz 2-seitig $p<0,001$), was auf einen gehäuften vorzeitigen Abbruch zurückgeführt werden konnte.

Radiotherapieausfälle wurden bei 11,5% (31/269) der Patienten beobachtet. Die häufigste Ursache war mit 41,9% (13/31) gerätebedingt. Zu einem Abbruch der Radiotherapie kam es bei 5,2% (14/269) der Patienten. Die häufigste Ursache (42,9%, 6/14) war ein Versterben während des Behandlungszeitraumes, bei 35,7% (5/14) der Patienten musste die Radiotherapie wegen mangelnder Compliance abgebrochen werden. Ein vorzeitiger Abbruch erfolgte dabei signifikant gehäuft in der definitiven RT-Gruppe, aber nur im Vergleich mit der postoperativen RCT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,005$).

3.4.4 Radiotherapieschemata

Insgesamt erhielten 45,7% (123/269) der Patienten im Kollektiv eine definitive Radio- bzw. Radiochemotherapie (RCT/RT) und 54,3% (146/269) eine adjuvante RCT/RT (R0-Resektion) oder postoperative RCT/RT (R1/R2-Resektion). Im Folgenden wird die Gruppe der adjuvant und postoperativ therapierten Patienten gemeinsam betrachtet und als postoperative RCT/RT-Gruppe zusammengefasst. Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Therapieschemata.

Therapieschemata	Patienten	
	n	%
definitive Radiochemotherapie	85	31,6
definitive Radiotherapie	38	14,1
postoperative Radiochemotherapie	79	29,4
postoperative Radiotherapie	67	24,9
Gesamt	269	100

Tab. 10: Anzahl der Patienten in den Therapieschemata

3.4.5 Verteilung der Tumorcharakteristika in den Radiotherapieschemata

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Tumorlokalisationen in den einzelnen Therapieschemata.

Dabei fiel auf, dass in der Gruppe der definitiven RCT/RT sich vermehrt Patienten mit den prognostisch ungünstigeren Mehretagentumoren fanden (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$). Im Gegensatz dazu fanden sich in der Gruppe der postoperativen RCT/RT häufiger Patienten mit dem prognostisch günstigeren Larynxkarzinom (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$).

Therapieschemata	Mundhöhle/ Oropharynx n (%)	Hypopharynx n (%)	Larynx n (%)	MET* n (%)
definitive RCT/RT (n=123)	18 (50)	42 (50)	38 (32,5)	25 (80,6)
postoperative RCT/RT (n=146)	18 (50)	42 (50)	79 (67,5)	6 (19,4)
Gesamt	36 (100)	84 (100)	117 (100)	31 (100)

Tab. 11: Tumorlokalisationen in den einzelnen Therapieformen, *MET - Mehretagentumor

Bezüglich der T- und N-Kategorien zeigte sich, dass in der definitiven RCT/RT-Gruppe häufiger Patienten mit einem T4- und N3-Tumor sowie Tumorstadium IV (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$) vertreten waren im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe. Im Gegensatz dazu enthielt die postoperative RCT/RT-Gruppe häufiger Tumoren der N0-Kategorie und Tumorstadium III (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Die postoperative RT-Gruppe enthielt zudem häufiger Tumoren im Stadium III im Vergleich mit der postoperativen RCT-Gruppe.

Hinsichtlich des KPS ergab die statistische Auswertung, dass sich in der definitiven RCT/RT-Gruppe häufiger Patienten mit einem KPS kleiner oder gleich 80% fanden im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$).

Somit fanden sich in der definitive RCT/RT-Gruppe bereits zu Therapiebeginn weitaus mehr lokal fortgeschrittene Tumoren und damit prognostisch schlechtere Tumorstadien als in der postoperativen RCT/RT-Gruppe und in diesem Zusammenhang signifikant mehr Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand.

3.4.6 Vorbehandlung

Bei 25/269 (9,3%) Patienten handelte es sich um eine Rezidivtherapie, demzufolge bei 244/269 (90,7 %) um eine Ersttherapie. 7 der Patienten mit Rezidiv erhielten eine definitive RCT/RT, 18 eine postoperative RCT/RT. 25 Patienten waren lokal voroperiert, davon hatten 5 zusätzlich bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Neck dissection erhalten. Im Mittel lagen 21 Monate zwischen Primär- und Rezidivtherapie.

3.5 Toxizität

Im Folgenden liegt eine statistische Auswertung hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zwischen der definitiven RCT/RT-Gruppe und der postoperativen RCT/RT-Gruppe sowie zwischen der Therapiegruppe die eine Chemotherapie erhielt (definitive RCT bzw. postoperative RCT) vs. der ohne Chemotherapie (definitive RT bzw. postoperative RT) vor. Es wurde dabei betrachtet, ob eine Nebenwirkung allgemein vermehrt (Grad 1-4) auftrat und ob sie vermehrt höhergradig (Grad 2-4/Grad 3-4) in einer Therapiegruppe auftrat.

Es wurden nur Patienten in die Betrachtung einbezogen, bei denen eine Nachsorge stattfand bzw. Nebenwirkungen während der Therapie dokumentiert wurden.

Eine Übersicht über die Nebenwirkungen in den Subgruppen findet sich in der Tabelle 18.

3.5.1 Akute Toxizität

Die Tabellen 12 und 13 geben einen Überblick über die Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen, für das Auftreten von Grad 3-4 Nebenwirkungen in den einzelnen Therapieschemata und über signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Vergleich von Radiochemotherapie gegen alleinige Radiotherapie

Insgesamt traten in der Radiochemotherapiegruppe signifikant vermehrt Grad 3-4 Toxizitäten auf (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$).

Nebenwirkungen	RCT*		RT*		$p < 0,05$ RCT vs. RT	k.A. n
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		
Akute Mukositis	148 (94)	34 (21)	91 (94)	10 (10)	Grad 3-4	14
Akute Dermatitis	152 (96)	29 (18)	91 (94)	11 (11)	--	14
Dysphagie	131 (85)	73 (47)	67 (70)	27 (28)	Grad 3-4 / 1-4	20
Submentales Ödem	77 (51)	9 (6)	44 (46)	1 (1)	--	24
Gewichtsabnahme	94 (62)	34 (22)	25 (32)	10 (13)	Grad 1-4	38
		Grad 2-3		Grad 2-3		
Infektion	84 (55)	37 (24)	42 (42)	12 (12)	Grad 3-4	18
Geschmacksverlust	85 (59)		53 (56)		--	31
Geruchsverlust	18 (45)		14 (56)		--	205
Heiserkeit/Stimmbandödem	43 (29)	3 (2)	25 (26)	3 (3)	--	25
Kreatininanstieg	62 (40)	1 (1)	14 (15)	0 (0)	Grad 1-4	20
Anämie	102 (66)	5 (3)	16 (16)	0 (0)	Grad 1-4	16
Leukopenie	127 (82)	46 (30)	17 (17)	0 (0)	Grad 3-4 / 1-4	16
Thrombopenie	62 (40)	18 (12)	9 (9)	4 (4)	Grad 3-4 / 1-4	16
Zytopenie	138 (89)	53 (34)	28 (29)	4 (4)	Grad 3-4 / 1-4	16
Elektrolytentgleisung	72 (47)	10 (6)	18 (18)	2 (2)	Grad 1-4	15
LeberGalleParameter	50 (32)	7 (4)	24 (24)	7 (7)	--	15
Maximale Toxizität	161 (100)	124 (77)	101 (100)	50 (49)	Grad 3-4	7

Tab. 12: Akute Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit $p<0,05$), k.A.- keine Angabe

In der RCT-Gruppe traten bei den Radiotherapie-assozierten Nebenwirkungen signifikant häufiger eine Grad 2-4 und Grad 3-4 Mukositis sowie Dysphagie Grad 1-4 und Grad 3-4 auf (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Eine Dysphagie als Erstsymptomatik führte dabei nicht häufiger zu einer Dysphagie als akute Nebenwirkung.

Außerdem waren die Chemotherapie-assozierten Nebenwirkungen Infektion Grad 3-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$), Gewichtsabnahme Grad 1-4, Kreatininanstieg Grad 1-4, Elektrolytentgleisungen Grad 1-4 (jeweils exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$) sowie Elektrolytentgleisungen Grad 2-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) in der RCT-Gruppe verstärkt.

Des Weiteren zeigte sich, dass die RCT-Gruppe häufiger eine Zytopenie entwickelte sowie häufiger eine Zytopenie Grad 3-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$). Dabei wurde eine Thrombozytopenie und Leukopenie Grad 1-4 und Grad 3-4 signifikant häufiger beobachtet (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Für den Hämoglobinabfall (Anämie) zeigte sich häufiger ein Hämoglobinabfall 2-4. und 1-4. Grades in RCT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Vergleich von definitiver RCT/RT gegen postoperative RCT/RT

Die postoperative RCT/RT-Gruppe zeigte signifikant häufiger eine Dermatitis Grad 1-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) und signifikant häufiger eine Dermatitis Grad 2-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,001$). Außerdem trat signifikant häufiger ein submentales Ödem Grad 1-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$) sowie submentales Ödem Grad 3-4 auf (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Nebenwirkungen	definitive RCT* / RT*		postoperative RCT / RT		p < 0,05 def* vs. postop*	k.A. n
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		
Akute Mukositis	103 (91)	22 (19)	136 (96)	22 (15)	--	14
Akute Dermatitis	104 (92)	14 (12)	139 (98)	26 (18)	Grad 1-4	14
Dysphagie	89 (82)	45 (41)	109 (78)	55 (39)	--	20
Submentales Ödem	30 (28)	1 (1)	91 (66)	9 (7)	Grad 3-4 / 1-4	24
Gewichtsabnahme	58 (57)	23 (22) Grad 2-3	61 (47)	21 (16) Grad 2-3	--	38
Infektion	67 (60)	31 (28)	59 (42)	18 (13)	Grad 3-4 / 1-4	18
Geschmacksverlust	58 (55)		79 (60)		--	31
Geruchsverlust	8 (42)		24 (53)		--	205
Heiserkeit/Stimmbandödem	31 (29)	3 (3)	37 (27)	3 (2)	--	25
Kreatininanstieg	37 (33)	0 (0)	39 (28)	1 (1)	--	20
Anämie	71 (63)	3 (3)	47 (34)	2 (1)	Grad 1-4	16
Leukopenie	72 (64)	19 (17)	72 (51)	27 (19)	--	16
Thrombopenie	35 (31)	12 (11)	36 (26)	10 (7)	--	16
Zytopenie	85 (75)	27 (24)	81 (58)	30 (21)	Grad 1-4	16
Elektrolytentgleisung	47 (42)	8 (7)	43 (30)	4 (3)	--	15
LeberGalleParameter	31 (27)	8 (7)	43 (30)	6 (4)	--	15
Maximale Toxizität	117 (100)	78 (67)	145 (100)	96 (66)	--	7

Tab. 13: Akute Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit $p<0,05$), k.A. – keine Angabe

In der definitiven RCT/RT-Gruppe wurde signifikant gehäuft eine Zytopenie Grad 1-4 sowie Zytopenie Grad 2-4 beobachtet (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Die weitere Analyse zeigte, dass dieser Trend vor allem im Hämoglobinabfall (Grad 1-4, exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) zu sehen war, für die Leuko- und Thrombopenie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Therapiegruppen. Außerdem entwickelten die definitiv RCT/RT-therapierten Patienten häufiger eine Infektion Grad 1-4 sowie eine Infektion Grad 3-4 (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

3.5.2 Chronische Toxizität

Die Häufigkeiten des Auftretens der Nebenwirkungen sowie signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen zu den einzelnen Zeiten und in den Subgruppen können den Tabellen 14 bis 18 sowie 50 und 51 des Anhanges entnommen werden.

Chronische Toxizität bis zu 1 Jahr nach Therapieabschluss

Vergleich von Radiochemotherapie gegen alleinige Radiotherapie:

Bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss waren Grad 3-4 Toxizitäten noch signifikant häufiger in der Radiochemotherapiegruppe zu sehen (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Dabei trat häufiger eine Gewichtsabnahme Grad 3 in der RCT-Gruppe auf (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Nebenwirkungen	RCT*		RT*		$p < 0,05$ RCT vs. RT	k.A. oder verstorben
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	81 (64)	1 (1)	47 (63)	0 (0)	--	67
Unterhautfibrose	46 (36)	0 (0)	24 (32)	0 (0)	--	66
Dysphagie	56 (44)	15 (12)	30 (40)	8 (11)	--	66
Submentales Ödem	86 (69)	6 (5)	52 (69)	2 (3)	--	68
Gewichtsabnahme	52 (44)	9 (8) Grad 3	23 (36)	0 (0) Grad 3	Grad 3	88
Xerostomie	92 (72)	3 (2)	51 (68)	0 (0)	--	66
Heiserkeit/Stimmbandödem	32 (25)	2 (2)	11 (15)	1 (1)	--	66
Geschmacksverlust	60 (48)	21 (17) Grad 3	30 (41)	6 (8) Grad 3	--	71
Schmerzen	27 (21)	5 (4)	9 (12)	4 (5)	--	68
Osteoradionekrose	3 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	--	65
Maximale Toxizität	126 (98)	51 (39)	73 (97)	18 (24)	Grad 3-4	65

Tab. 14: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 bis 1 Jahr nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit $p<0,05$), k.A.- keine Angabe

Definitive RCT/RT gegen postoperative RCT/RT:

Bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss wurde in der postoperativen RCT/RT-Gruppe häufiger eine Grad 1-4 Dermatitis (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$), eine Grad 1-4 sowie Grad 2-4 Unterhautfibrose (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,001$) und signifikant häufiger ein submentales Ödem 1-4. sowie 3-4. Grades beobachtet (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

In der definitiven RCT/RT-Gruppe gaben die Patienten ein Jahr nach Therapieabschluss noch signifikant vermehrt Schmerzen (Grad 1-4) an (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Dabei fiel auf, dass dies vor allem die Patienten waren, die auch als Erstsymptomatik Schmerzen angaben (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Nebenwirkungen	definitive RCT* / RT*		postoperative RCT / RT		p < 0,05 def* vs. postop*	k.A. oder verstorben
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	41 (54)	0 (0)	87 (69)	1 (1)	Grad 1-4	67
Unterhautfibrose	16 (21)	0 (0)	54 (43)	0 (0)	Grad 1-4	66
Dysphagie	36 (47)	9 (12)	50 (40)	14 (11)	--	66
Submentales Ödem	42 (56)	0 (0)	96 (76)	8 (6)	Gr. 1-4 / 3-4	68
Gewichtsabnahme	31 (46)	6 (9) Grad 3	44 (39)	3 (3) Grad 3	--	88
Xerostomie	56 (73)	2 (3)	87 (69)	1 (1)	--	66
Heiserkeit/Stimmbandödem	15 (19)	0 (0)	28 (22)	3 (2)	--	66
Geschmacksverlust	37 (50)	10 (13) Grad 3	53 (43)	17 (14) Grad 3	--	71
Schmerzen	22 (29)	6 (8)	14 (11)	3 (2)	Grad 1-4	68
Osteoradionekrose	3 (4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	--	65
Maximale Toxizität	77 (99)	26 (33)	122 (97)	43 (34)	--	65

Tab. 15: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 bis 1 Jahr nach Therapieabschluss der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit $p<0,05$), k.A. – keine Angabe

Chronische Toxizität 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss

Die postoperative RCT/RT-Gruppe zeigte auch bis zu 3 Jahre nach Therapieabschluss noch häufiger eine Grad 1-4 Dermatitis (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Außerdem zeigte die Auswertung, dass die definitive RCT/RT-Gruppe bis zu 3 Jahre nach Therapieabschluss noch häufiger eine Grad 1-4 Heiserkeit/Stimmbandödem aufwies im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe, ebenso zeigte die RCT-Gruppe signifikant vermehrt eine Grad 1-4 Heiserkeit/Stimmbandödem im Vergleich mit der RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Nebenwirkungen	RCT*		RT*		p < 0,05 RCT vs. RT	k.A. oder verstorbene
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	40 (46)	1 (1)	26 (58)	0 (0)	--	138
Unterhautfibrose	47 (55)	1 (1)	20 (44)	1 (2)	--	138
Dysphagie	25 (29)	9 (10)	13 (29)	3 (7)	--	139
Submentales Ödem	42 (49)	2 (2)	25 (56)	0 (0)	--	138
Gewichtsabnahme	26 (37)	5 (7) Grad 3	12 (29)	0 (0) Grad 3	--	156
Xerostomie	60 (71)	3 (3)	27 (60)	0 (0)	--	139
Heiserkeit/Stimmbandödem	23 (27)	2 (2)	3 (7)	0 (0)	Grad 1-4	139
Geschmacksverlust	32 (38)	5 (6) Grad 3	18 (41)	4 (9) Grad 3	--	140
Schmerzen	9 (11)	4 (5)	6 (14)	3 (7)	--	140
Osteoradionekrose	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	--	141
Maximale Toxizität	85 (98)	27 (31)	44 (98)	8 (18)	--	137

Tab. 16: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach 1 bis 3 Jahren nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe

Nebenwirkungen	definitive RCT* / RT*		postoperative RCT / RT		p < 0,05 def vs. postop	k.A. oder verstorbene
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	13 (31)	0 (0)	53 (60)	1 (1)	Grad 1-4	138
Unterhautfibrose	16 (38)	0 (0)	51 (57)	2 (2)	--	138
Dysphagie	13 (31)	4 (9)	25 (28)	8 (9)	--	139
Submentales Ödem	20 (48)	0 (0)	47 (53)	2 (2)	--	138
Gewichtsabnahme	17 (42)	4 (10) Grad 3	21 (29)	1 (1) Grad 3	--	156
Xerostomie	33 (79)	2 (5)	54 (61)	1 (1)	--	139
Heiserkeit/Stimmbandödem	13 (31)	0 (0)	13 (15)	2 (2)	Grad 1-4	139
Geschmacksverlust	16 (39)	3 (7) Grad 3	34 (39)	6 (7) Grad 3	--	140
Schmerzen	7 (17)	4 (9)	8 (9)	3 (3)	--	140
Osteoradionekrose	1 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	--	141
Maximale Toxizität	43 (100)	13 (30)	86 (97)	22 (25)	--	137

Tab. 17: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach 1 bis 3 Jahren der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe

Chronische Toxizität mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss und Toxizität in den Subgruppen

Mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss trat noch häufiger eine Heiserkeit/Stimmbandödem in der RCT-Gruppe auf im Vergleich mit der RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig p<0,05).

Außerdem zeigte die postoperative RCT/RT-Gruppe noch häufiger Grad 2–4 Nebenwirkungen im Vergleich mit der definitiven Therapiegruppe, ohne dass dabei eine einzelne Nebenwirkung verstärkt war (exakte Signifikanz 2-seitig p<0,05).

	Mundhöhle/Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	MET*
akute Toxizität postoperative RCT*/RT* vs. definitive RCT/RT	definitive: häufiger Grad 1-4/ 2-4 Zytopenie Grad 1-4/ 2-4 Anämie Grad 1-4/ 2-4 Leukopenie	postoperative: häufiger: Grad 1-4/ 3-4 Dermatitis Grad 1-4/ 3-4 submentales Ödem Grad 2 Geschmackverlust definitive: häufiger: Grad 2-4 Infektion Grad 1-4/ 2-4 Anämie	postoperative: häufiger: Grad 1-4/ 2-4 Dermatitis Grad 1-4/ 2-4 submentales Ödem definitive: häufiger: Grad 1-4 Infektion	
RCT vs. RT	RCT: häufiger: Grad 1-4/ 3-4 Zytopenie Grad 1-4/ 2-4 Anämie Grad 1-4/ 3-4 Leukopenie Grad 1-4/ 3-4 Thrombopenie Grad 1-4 LeberGalle-Parameter	RCT: häufiger: Grad 2-4/ 3-4 Mukositis Grad 1-3 Gewichtsabnahme Gewichtsabnahme Grad 1-4/ 2-4 Zytopenie Grad 1-4/ 2-4 Anämie Grad 1-4/ 3-4 Leukopenie Grad 1-4 Thrombopenie Grad 1-4 Elektrolytentgleisung	RCT: häufiger: Grad 1-4/ 3-4 Dysphagie Grad 1-3 Gewichtsabnahme Grad 1-4 Kreatininanstieg Grad 1-4/ 3-4 Zytopenie Grad 1-4/ 2-4 Anämie Grad 1-4/ 3-4 Leukopenie Grad 1-4/ 3-4 Thrombopenie Grad 1-4/ 2-4 Elektrolytentgleisung Grad 3-4 Maximale Toxizität Grad 1-4/ 2-4 Infektion	RCT: häufiger Grad 1-4/2-4 Zytopenie Grad 1-4/2-4 Leukopenie
chronische Toxizität 4 bis 12 Monate postoperative RCT/RT vs. definitive RCT/RT		postoperative: häufiger: Grad 2-4 submentales Ödem Grad 1-4 Dysphagie definitive: häufiger: Grad 1-4/ 2-4 Schmerzen	postoperative: häufiger: Grad 1-4 submentales Ödem	
RCT vs. RT			RCT: häufiger: Grad 3-4 Maximale Toxizität	
chronische Toxizität 1 bis 3 Jahre postoperative RCT/RT vs. definitive RCT/RT			definitive: häufiger: Grad 1-4 Heiserkeit/Stimmbandödem postoperative: häufiger: Grad 1-4 Dermatitis Grad 1-4 Unterhautfibrose	
RCT vs. RT			RCT: häufiger: Grad 1-4 Heiserkeit/Stimmbandödem	
chronische Toxizität > 3 Jahre			RCT: häufiger (vs. RT): Grad 1-4 Heiserkeit/Stimmbandödem	

Tab. 18: Übersicht über die Nebenwirkungen in den Subgruppen, häufiger= $p<0,05$, *MET - Mehretagentumor, RCT*-Radiochemotherapie, RT*-Radiotherapie

3.6 Auswirkungen auf die Stimmbildung

Es wurde die definitive RCT/RT-Gruppe mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe verglichen. Für die Subgruppenanalyse wurde ebenfalls so vorgegangen. Tabellen 19 bis 22 geben einen Überblick über die Häufigkeiten des Auftretens der einzelnen Stimmstörungen und signifikante Unterschiede zwischen den Therapieschemata zu den jeweiligen Zeiträumen, Tabelle 23 für die Subgruppen.

Insgesamt fiel auf, dass die Patienten die schon als Erstsymptomatik eine Heiserkeit aufwiesen, über alle Zeiträume hinweg seltener eine normale Stimmbildung zeigten. Die definitive RCT/RT-Gruppe zeigte zudem bis 3 Jahre nach Therapieabschluss signifikant häufiger eine Heiserkeit, wenn auch das Erstsymptom eine Heiserkeit war (jeweils exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Stimmbildung bis 3 Monate und 4 bis 12 Monate nach Therapieabschluss

Es wurde jeweils bis zu 3 Monate und 4 bis 12 Monate nach Therapieabschluss beobachtet, dass die Patienten der definitiven RCT/RT-Gruppe signifikant häufiger noch über eine normale Stimmbildung verfügten, die Patienten der postoperativen RCT/RT-Gruppe konnten hingegen signifikant gehäuft nur über eine Ersatzstimme kommunizieren (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001/0,05$).

Des Weiteren fiel für beide Zeiträume auf, dass die postoperative RCT/RT-Gruppe häufiger über keine Stimmbildung mehr verfügte im Vergleich mit der definitiven RCT/RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001/0,05$).

Bei 30 der lebenden Patienten die den Beobachtungszeitraum erreicht hatten, konnten bis 3 Monate nach Therapieabschluss keine Informationen zur Stimmbildung erhoben werden, bei 21 Patienten bis 12 Monate nach Therapieabschluss. Diese wurden nicht mit in die Betrachtung einbezogen.

Therapieschemata	normale Stimmbildung n (%)	keine Stimmbildung n (%)	Ersatzstimme n (%)	Heiserkeit n (%)
definitive RCT/RT (n=108)	82 (75,9)	1 (0,9)	2 (1,9)	23 (21,3)
postoperative RCT/RT (n=131)	42 (32,1)	17 (13)	47 (35,9)	25 (19,1)
signifikant= $p< 0,001$	signifikant	signifikant	signifikant	--

Tab. 19: Stimmbildung bis 3 Monate nach Therapieabschluss

Therapieschemata	normale Stimmbildung n (%)	keine Stimmbildung n (%)	Ersatzstimme n (%)	Heiserkeit n (%)
definitive RCT/RT (n=78)	58 (74,4)	0 (0)	1 (1,3)	19 (24,4)
postoperative RCT/RT (n=119)	37 (31,1)	9 (7,6)	51 (42,9)	22 (18,5)
signifikant= $p< 0,05$	signifikant	signifikant	signifikant	--

Tab. 20: Stimmbildung 4 bis 12 Monate nach Therapieabschluss

Stimmbildung 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss

Auch bis zu 3 Jahre nach Therapieabschluss zeigte die definitive RCT/RT-Gruppe signifikant häufiger eine normale Stimmbildung, hingegen konnten die Patienten der postoperativen RCT/RT-Gruppe auch bis zu 3 Jahre nach Therapieabschluss wiederum häufiger nur über eine Ersatzstimme kommunizieren (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Außerdem zeigte die definitive RCT/RT-Gruppe jetzt signifikant häufiger eine Heiserkeit im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Bei 20 der noch lebenden Patienten konnten keine Informationen zur Stimmbildung aus den Akten entnommen werden. Diese wurden nicht mit in die Betrachtung einbezogen.

Therapieschemata	normale Stimmbildung n (%)	keine Stimmbildung n (%)	Ersatzstimme n (%)	Heiserkeit n (%)
definitive RCT/RT (n=42)	28 (66,7)	0 (0)	1 (2,4)	13 (31,0)
postoperative RCT/RT (n=87)	31 (35,6)	3 (3,4)	42 (48,3)	11 (12,6)
signifikant= $p<0,05$	signifikant	--	signifikant	signifikant

Tab. 21: Stimmbildung 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss

Stimmbildung mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss und in den Subgruppen

Mehr als 3 Jahre nach Abschluss der Therapie zeigte die definitive RCT/RT-Gruppe mit 53,3% vs. 29,0% noch häufiger eine normale Stimmbildung, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,13$). Die postoperative RCT/RT-Gruppe verfügte hingegen auch mehr als 3 Jahre nach Abschluss der Therapie häufiger nur über eine Ersatzstimme (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Eine Heiserkeit zeigte sich wiederum häufiger in der definitiven RCT/RT-Gruppe im Vergleich zur postoperativen RCT/RT-Gruppe, jedoch nicht signifikant ($p=0,2$).

Bei 36 der noch lebenden Patienten konnten keine Informationen zur Stimmbildung aus den Akten entnommen werden. Diese wurden nicht mit in die Betrachtung einbezogen.

Therapieschemata	normale Stimmbildung n (%)	keine Stimmbildung n (%)	Ersatzstimme n (%)	Heiserkeit n (%)
definitive RCT/RT (n=15)	8 (53,3)	0 (0)	1 (6,7)	6 (40)
postoperative RCT/RT (n=62)	18 (29)	1 (1,6)	29 (46,8)	14 (22,6)
signifikant= $p<0,05$	--	--	signifikant	--

Tab. 22: Stimmbildung mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss

Zeitraum	Mundhöhle/ Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	MET*
bis 3 Monate definitive vs. postoperative RCT/RT	ns	definitive: häufiger: normale Stimmbildung postoperative: häufiger: Ersatzstimme keine Stimmbildung	definitive: häufiger: normale Stimmbildung postoperative: häufiger: Ersatzstimme	ns
4 bis 12 Monate definitive vs. postoperative RCT/RT	ns	definitive: häufiger: normale Stimmbildung postoperative: häufiger: Ersatzstimme	definitive: häufiger: normale Stimmbildung Heiserkeit postoperative: häufiger: Ersatzstimme	ns
1 bis 3 Jahre definitive vs. postoperative RCT/RT	ns	definitive: häufiger: normale Stimmbildung postoperative: häufiger: Ersatzstimme	definitive: häufiger: Heiserkeit postoperative: häufiger: Ersatzstimme	ns
> 3 Jahre	ns	ns	ns	ns

Tab. 23: Übersicht über die Auswirkung auf die Stimmbildung in den Tumorlokalisationen, häufiger= p<0,05, ns= nicht signifikant, *MET - Mehretagentumor

3.7 Ergebnisse des Fragebogens

3.7.1 Allgemeines

Insgesamt wurden 84 von 137 versendeten Fragebögen von den Patienten beantwortet und zurückgesendet. Die Rücklaufquote betrug demzufolge 61,3%. 15 Fragebögen kamen mit dem Hinweis zurück, dass der Patient zwischenzeitlich verstorben sei.

Im Mittel erhielten die Patienten den Fragebogen 55,3 Monate (Median 50,5 Monate) nach Therapieende (SW 8–130 Monate), die RCT-Gruppe im Mittel nach 49 Monaten und die RT-Gruppe im Mittel nach 66 Monaten, so dass die Nachbeobachtungszeit sich geringfügig unterschied.

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über den Fragebogenrücklauf in den Therapieschemata und Tumorlokalisationen. Hervorzuheben ist die geringe Anzahl an Patienten der definitiven Radiotherapiegruppe.

Therapieschemata	Patienten		Tumorlokalisationen	Patienten	
	n	%		n	%
definitive RCT	19	22,6	Mundhöhle/Oropharynx	7	8,3
definitive RT	4	4,8	Hypopharynx	24	28,6
postoperative RCT	35	41,7	Larynx	49	58,3
postoperative RT	26	31	Mehretagentumor (MET)	3	3,6
Gesamt	84	100	andere - Halszyste	1	1,2
			Gesamt	84	100

Tab. 24: Fragebogenrücklauf in den Therapieschemata und Tumorlokalisationen

Weiblich waren 10,7% (9/84) der Befragten und 89,3% (75/84) männlich. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 59 Jahre.

Mit 53,6% (45/84) wies der überwiegende Teil der Befragten einen lokal fortgeschrittenen Tumor im Stadium IVA auf.

Des Weiteren erhielt mit 64,8% (35/54) der überwiegende Teil der Befragten mit ursprünglicher Chemotherapie Cisplatin+5-FU als Chemotherapie. Außerdem wurde mit 86,9% (73/84) der überwiegende Teil der Befragten konventionell fraktioniert bestrahlt.

Raucher waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 78,3% (65/83) der Befragten die Angaben zum Rauchverhalten machten. Nach Diagnosestellung gaben 18,3% (15/82) an auch weiter regelmäßig zu Rauchen.

Alkohol konsumierten vor Diagnosestellung mindestens einmal wöchentlich 63,0% (51/81) der Befragten. Nach Diagnosestellung tranken 35,4% (29/82) mindestens einmal wöchentlich Alkohol, so dass sich die Anzahl fast halbierte.

Mit 94,8% (55/58) der Befragten würde der überwiegende Teil der operierten Patienten wieder einer Operation zustimmen. Einer Chemotherapie würden 78,4% (40/51) wieder zustimmen und einer Radiotherapie 90,0% (72/80). 4 Patienten machten keine Angaben. Somit kann die Zufriedenheit der Patienten mit der Operation und der Radiotherapie als hoch eingestuft werden, die Chemotherapie hingegen scheint für viele Patienten bezüglich der Nebenwirkungen eine subjektiv sehr große Belastung gewesen zu sein.

3.7.2 Psychometrische Prüfung

In der psychometrischen Prüfung konnte für den vorliegenden Fragebogen eine hohe Reliabilität nachgewiesen werden. Es errechneten sich für die einzelnen Fragenkomplexe Koeffizienten zwischen 0,78 und 0,89, was auf eine hohe Reliabilität hinweist. Lediglich für den Fragenkomplex körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit errechnete sich ein Crohnbachs-Alpha von 0,685.

Im Rahmen der Variablenauswahl für die Faktorenanalyse errechneten sich KMO-Maße zwischen 0,6–0,8, so dass die Zusammenstellung der Variablen für ein faktorenanalytisches Modell geeignet war (Masen et al. 2008, Brosius 1998). In der Varimax–Rotation zeigte sich für den Komplex therapiebedingte Beschwerden, dass sich die Frage nach „Geruchswahrnehmungsstörungen“ nicht dem Komplex therapiebedingte Beschwerden zuordnen ließ, so dass die Frage in der weiteren Berechnung weggelassen wurde. Für die restlichen Items bestätigte sich die Zuordnung. Für die Betrachtung des Fragenkomplexes Schluckbeschwerden wurden die Items für „Gleitfähigkeit“, „Verbrennen“ und „Störung der Aufnahme körniger Nahrung“ weggelassen, da hier zu viele Patienten keine Angaben machten. Für die restlichen Items bestätigte sich die Zuordnung, genauso wie für den Fragenkomplex Kommunikation.

Bezüglich der restlichen Fragenkomplexe wurden die übernommenen Teilbereiche inhaltlich kaum verändert. Es wird darauf hingewiesen, dass in dem als Grundlage verwendeten Fragebogen von Anke Garz bereits eine ausführliche psychometrische Testung erfolgte, so dass von einer guten Reliabilität und Validität ausgegangen werden konnte.

In der durchgeführten Testung auf Konstruktvalidität ergab sich ein mit 0,74 mittelmäßiges KMO-Maß, so dass die Zusammenstellung der Variablen für ein faktorenanalytisches Modell geeignet war. Im Scree-Test bestätigte sich die Wahl von 3 Faktoren. Bei mehr als 3 Faktoren näherten sich die Eigenwerte asymptotisch der Abszisse an. Für die Faktorkoeffizienten der Varimax-Rotation wurde ein Grenzwert größer 0,3 gewählt.

In der Varimax-Rotation zeigte sich für den Fragenkomplex körperliche Beschwerden, dass sich die Variablen „Geruchswahrnehmungs-“ und „Geschmacksempfindungsstörungen“ stärker auf den Fragenkomplex körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit luden, für die restlichen Variablen bestätigte sich die Zuordnung.

Für den Fragenkomplex psychische Auswirkungen zeigte sich, dass die Variablen „Traurigkeit“, „Weinen“, „Aggressivität“ und „Gereiztheit“ eher auf den Komplex körperliche Beschwerden luden und die Variable „störendes verändertes Aussehen“ eher auf den Komplex körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit, so dass diese Faktoren offensichtlich auch mit den anderen Komplexen stark korrelierten. Für die restlichen Variablen bestätigte sich die Zuordnung.

Für den Fragenkomplex körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit zeigte sich für die Variable „unsicheres Auftreten bei alltäglichen Besorgungen“ eine höhere Ladung auf den Komplex körperliche Beschwerden und für die Variablen „Einschränkung der Freizeitinteressen“ und „Hilfe bei der Körperpflege“ auf den Komplex psychische Beschwerden.

3.7.3 Subjektive Toxizität

Es wurde sowohl die definitive RCT/RT-Gruppe gegen die postoperative RCT/RT-Gruppe sowie die RCT-Gruppe gegen die alleinige RT-Gruppe verglichen. Außerdem wurden paarweise Vergleiche zwischen den vier Therapieschemata (definitive RCT und RT sowie postoperative RCT und RT) vorgenommen.

Es sei darauf hingewiesen, dass in der Literatur im Rahmen einer Fragebogenauswertung zur Lebensqualität häufig eine definitive RCT mit einer postoperativen RT verglichen wird, so dass auch in der vorliegenden Auswertung diese Gruppen verglichen wurden, obwohl diese Therapiegruppen nur bedingt vergleichbar sind.

Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Mittelwerte und Spannweiten der einzelnen Fragenkomplexe in den einzelnen Therapieschemata.

Nebenwirkungen	definitive RCT		definitive RT		postoperative RCT		postoperative RT	
	MW	SW	MW	SW	MW	SW	MW	SW
therapiebedingte Beschwerden	1,9	0,3 - 3,2	0,7	0 - 1,5	1,6	0 - 3,5	1,1	0 - 3,3
Schluckbeschwerden	1,1	0 - 2,9	0,5	0 - 1,2	0,8	0 - 2,3	0,7	0 - 2,1
Kommunikation	0,95	0 - 3,0	1,3	0,4 - 2,3	1,1	0 - 2,7	0,9	0 - 2,4
körperliche Beschwerden	1,5	0,15 - 2,8	0,6	0 - 1,5	1,4	0 - 3,4	1,2	0,1 - 2,6
Funktions- und Leistungsfähigkeit	0,8	0 - 2,5	1,7	0 - 0,7	0,9	0 - 2,5	1	0 - 2,5
psychische Auswirkungen	1	0 - 2,2	0,2	0 - 0,5	1,2	0 - 3,0	1,2	0,3 - 2,2

Tab. 25: Mittelwerte (MW) und Spannweiten (SW) der Fragenkomplexe in den Therapieschemata

3.7.3.1 Therapiebedingte Beschwerden

Zu dem Fragenkomplex therapiebedingte Beschwerden wurden die Fragen zu Schluckbeschwerden bei trockener Nahrung, Geschmacksempfindungsstörungen, Mundtrockenheit, Schmerzen, Unterhautfibrose, submentales Ödem und Dermatitis nach Faktorenanalyse zusammengefasst.

Der Mittelwertevergleich für den Fragenkomplex therapiebedingte Beschwerden zeigte für die RCT-Gruppe (definitive und postoperative) signifikant höhergradige therapiebedingte Beschwerden im Vergleich mit der RT-Gruppe (definitive und postoperative) (Monte Carlo Sign. 2-seitig $p<0,05$).

Die Auswertung der Einzelfragen zeigte für den Vergleich definitive RCT-Gruppe vs. postoperative RT-Gruppe signifikant häufiger eine erheblich bis starke Mundtrockenheit, Geschmacksempfindungsstörungen und Schmerzen in der definitiven RCT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) (Tab. 26 und 27).

Der Vergleich postoperative RCT vs. postoperative RT zeigte für die postoperative RCT häufiger eine erheblich bis starke Unterhautfibrose und Schmerzen. Ebenso war eine Unterhautfibrose in der postoperativen RCT-Gruppe häufiger zu sehen im Vergleich mit der definitiven RT-Gruppe (jeweils exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) (Tab. 26 und 27).

Die postoperative RT-Gruppe zeigte häufiger Geruchswahrnehmungsstörungen im Vergleich mit der definitiven RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) (Tab. 26 und 27).

Der Vergleich der RCT-Gruppe (definitive und postoperative) gegen die RT-Gruppe (definitive und postoperative) zeigte für die RCT-Gruppe häufiger eine Mundtrockenheit und signifikant häufiger eine erheblich bis starke Unterhautfibrose, Mundtrockenheit, Geschmacksempfindungsstörungen und Schmerzen (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Nicht signifikant war der Vergleich definitive RCT/RT- vs. postoperative RCT/RT-Gruppe sowie die paarweise Vergleiche definitive RCT-Gruppe vs. definitive RT- bzw. postoperative RCT-Gruppe.

Therapiebedingte Beschwerden	definitive RCT*		definitive RT*		p < 0,05	k.A. n
	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)		
Geruchsstörung	8 (42)	5 (26)	0 (0)	0 (0)	--	0
Geschmacksstörung	12 (63)	9 (47)	1 (25)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	0
Mundtrockenheit	16 (94)	11 (65)	3 (75)	1 (25)	def RCT vs. postop RT	2
Schmerzen	12 (67)	4 (22)	1 (25)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	1
Dermatitis	8 (47)	4 (24)	1 (25)	1 (25)	--	2
Unterhautfibrose	9 (56)	5 (31)	0 (0)	0 (0)	--	2
Submentales Ödem	10 (59)	4 (24)	1 (25)	1 (25)	--	2

Tab. 26: Häufigkeiten therapiebedingter Beschwerden in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A – keine Angabe, postop - postoperative, def – definitive

Therapiebedingte Beschwerden	postoperative RCT*		postoperative RT*		p < 0,05	k.A. n
	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)		
Geruchsstörung	17 (50)	8 (24)	18 (72)	12 (48)	postop RT vs. def RT	2
Geschmacksstörung	21 (62)	11 (32)	17 (68)	4 (16)	--	2
Mundtrockenheit	28 (85)	17 (52)	16 (67)	7 (29)	--	4
Schmerzen	18 (55)	8 (24)	13 (52)	0 (0)	postop RCT vs. postop RT	3
Dermatitis	11 (34)	5 (16)	6 (24)	1 (4)	--	4
Unterhautfibrose	23 (66)	16 (46)	12 (52)	3 (13)	postop RCT vs. postop RT/def RT	4
Submentales Ödem	20 (59)	12 (35)	10 (44)	3 (13)	--	4

Tab. 27: Häufigkeiten therapiebedingter Beschwerden in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe, postop – postoperative, def - definitive

3.7.3.2 Schluckbeschwerden

Die Fragen nach Gleitfähigkeit, Verbrennen und Störung der Aufnahme körniger Nahrung wurden in den Fragenkomplex nicht mit einbezogen, da zu viele Patienten keine Angaben machten.

Der Vergleich der Mittelwerte für den Fragenkomplex Schluckbeschwerden zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Lediglich die Auswertung der Einzelfragen zeigte signifikante Unterschiede.

So berichteten die Patienten der definitiven RCT-Gruppe signifikant häufiger über Schluckbeschwerden bei flüssiger Nahrung, breiiger Nahrung und über Schluckschmerzen sowie über erheblich-starke Schluckbeschwerden bei trockener und breiiger Nahrung im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig p<0,05) (Tab. 28 und 29).

Außerdem waren sie im Vergleich mit den Patienten der postoperativen RT- sowie RCT-Gruppe mit 22,2% (4/18) häufiger als vorwiegende Ernährungsform auf eine flüssiger Nahrung (exakte Signifikanz 2 – seitig $p<0,05$) und mit 53% (9/17) zusätzlich häufiger auf eine ergänzende PEG-Ernährung (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,001$) angewiesen.

In der postoperativen RCT-Gruppe traten häufiger Schluckbeschwerden bei flüssiger Nahrung ($p=0,055$) sowie erheblich-starke Schluckbeschwerden bei trockener Nahrung auf im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) (Tab. 29).

Die RCT-Gruppe insgesamt (postoperative und definitive) zeigte signifikant häufiger Schluckbeschwerden bei flüssiger Nahrung und Schluckschmerzen sowie erheblich bis starke Schluckbeschwerden bei trockener und breiiger Nahrung im Vergleich mit der RT-Gruppe (postoperative und definitive) (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Schluck- beschwerden	definitive RCT*		definitive RT*		$p < 0,05$	k.A. n
	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)		
trockene Nahrung	13 (72)	11 (61)	1 (25)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	1
breiige Nahrung	11 (61)	5 (28)	0 (0)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	1
flüssige Nahrung	7 (39)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	1
verm. Gleitfähigkeit	10 (67)	9 (60)	3 (75)	1 (25)	--	4
Verschlucken	8 (53)	4 (27)	2 (50)	1 (25)	--	4
Schmerzen	8 (53)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	def RCT vs. postop RT	4
Meiden Essen in Gesellschaft	6 (40)	5 (33)	0 (0)	0 (0)	--	4

Tab. 28: Häufigkeiten von Schluckbeschwerden in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit $p<0,05$), k.A. – keine Angabe, postop - postoperative, def – definitive, verm.-verminderte

Schluck- beschwerden	postoperative RCT*		postoperative RT*		$p < 0,055$	k.A. n
	kaum - stark n (%)	erheblich - stark n (%)	kaum - stark n (%)	erheblich - stark n (%)		
trockene Nahrung	22 (67)	17 (52)	14 (58)	5 (21)	postop RCT vs postop RT	4
breiige Nahrung	11 (33)	2 (6)	6 (25)	0 (0)	--	4
flüssige Nahrung	10 (30)	2 (6)	2 (8)	0 (0)	postop RCT vs postop RT	4
verm. Gleitfähigkeit	20 (74)	13 (48)	8 (47)	5 (29)	--	17
Verschlucken	17 (57)	2 (7)	12 (50)	2 (8)	--	7
Schmerzen	12 (36)	0 (0)	4 (16)	0 (0)	--	3
Meiden Essen in Gesellschaft	12 (38)	7 (22)	8 (33)	6 (25)	--	5

Tab. 29: Häufigkeiten von Schluckbeschwerden in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit $p<0,055$), k.A. – keine Angabe, verm.-verminderte

Nicht signifikant war der Vergleich definitive RCT/RT-Gruppe vs. postoperative RCT/RT-Gruppe sowie die paarweise Vergleiche definitive RCT-Gruppe vs. definitive RT- bzw. postoperative RCT-Gruppe sowie definitive RT-Gruppe vs. postoperative RT- bzw. postoperative RCT-Gruppe.

3.7.3.3 Stimme / Sprechen

Der Vergleich der Mittelwerte für den Fragenkomplex Stimme ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Die Auswertung der Einzelfragen ergab, dass die postoperative RCT/RT-Gruppe mit 29,8% (17/57) häufiger (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) auf die Nutzung einer Sprechhilfe angewiesen war im Vergleich mit der definitiven RCT/RT-Gruppe. 64,7% (11/17) empfanden diese als störend. Außerdem fühlten sich mit 64% vs. 41% die postoperativ therapierten Patienten in diesem Zusammenhang auffällig häufiger in Gesprächen falsch verstanden (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,08$).

Die definitive RCT- (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) und definitive RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p=0,057$) klagten sowohl häufiger über eine erheblich bis starke (beide Gruppen) als auch über eine (definitive RCT, exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$) Heiserkeit der Stimme im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe (Tab. 30 und 31). Auch die definitive RCT/RT-Gruppe insgesamt zeigte signifikant häufiger eine Heiserkeit sowie erheblich-starke Heiserkeit im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Zusätzlich berichtete die postoperative RCT-Gruppe häufiger über eine erheblich-starke Heiserkeit und Anstrengung beim Sprechen im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $<0,05$) (Tab. 31). Auch die RCT-Gruppe insgesamt (postoperative und definitive) zeigte häufiger eine erheblich-starke Heiserkeit und Anstrengung beim Sprechen im Vergleich mit der RT-Gruppe (postoperative und definitive) (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Laut der paarweisen Einzelvergleiche war die Heiserkeit damit vor allem in der postoperativen Situation durch eine vorangegangene Chemotherapie zusätzlich verstärkt.

Nicht signifikant waren die paarweise Vergleiche definitive RCT-Gruppe vs. definitive RT- bzw. postoperative RCT-Gruppe sowie definitive RT- vs. postoperative RCT-Gruppe.

Demzufolge bestanden im Mittel 55 Monate nach Therapieende kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der subjektiven Zufriedenheit der Patienten mit der Stimme. Beide Gruppen gaben Einschränkungen an, die definitiven RCT/RT-Gruppe die Heiserkeit und die postoperative die notwendige Nutzung einer Sprechhilfe.

Stimme/Sprechen	definitive RCT*		definitive RT*		p < 0,05	k.A n
	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)		
Heiserkeit	13 (68)	9 (47)	3 (75)	2 (50)	def RCT/RT p=0,057	
Sprechen anstrengend	12 (67)	6 (33)	3 (75)	1 (25)	--	1
störender Klang Stimme	7 (39)	4 (22)	1 (25)	1 (25)	--	1
Klang stört andere	5 (31)	2 (13)	2 (67)	2 (67)	--	4
Hilfsmittel notwendig (Schrift, Gesten)	3 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--	1
falsch verstanden Telefon	8 (44)	5 (28)	1 (25)	0 (0)	--	1
falsch verstanden Gesprächen	8 (44)	4 (22)	1 (25)	0 (0)	--	1
Nutzung einer Sprechhilfe	ja:	1 (5)	ja:	0 (0)	--	4
Sprechhilfe störend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	--	0

Tab. 30: Auswirkungen auf Stimme/Sprechen in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT) und definitive Radiotherapie (RT) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A – keine Angabe, postop - postoperative, def – definitive

Stimme/Sprechen	postoperative RCT*		postoperative RT*		p < 0,05	k.A n
	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)	kaum- stark n (%)	erheblich- stark n (%)		
Heiserkeit	17 (55)	10 (32)	6 (29)	1 (5)	postop RCT vs. postop RT	9
Sprechen anstrengend	22 (67)	16 (49)	14 (67)	3 (14)	postop RCT vs. postop RT	7
störender Klang Stimme	12 (36)	8 (24)	7 (35)	3 (15)	--	8
Klang stört andere	13 (45)	5 (17)	11 (55)	4 (20)	--	12
Hilfsmittel notwendig (Schrift, Gesten)	8 (23)	1 (3)	4 (17)	2 (9)	--	3
falsch verstanden Telefon	16 (52)	4 (13)	14 (61)	4 (17)	--	7
falsch verstanden Gesprächen	18 (51)	4 (13)	16 (73)	2 (9)	--	8
Nutzung einer Sprechhilfe	ja:	10 (31)	ja:	7 (28)	postop RCT/RT vs. def RCT/RT	4
Sprechhilfe störend	10 (100)	4 (40)	1 (14)	0 (0)	--	0

Tab. 31: Auswirkungen auf Stimme/Sprechen in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe

3.7.3.4 Psychische Auswirkungen

Der Mittelwertevergleich zwischen den einzelnen Therapiegruppen zeigte für die definitive RT-Gruppe signifikant geringere psychische Auswirkungen im Vergleich mit der postoperativen RCT- und RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig p<0,05). Mit n=4 Patienten war die definitive RT-Gruppe jedoch sehr klein und dieses Ergebnis daher nur bedingt aussagefähig.

Die Auswertung der Einzelfragen zeigte für den Vergleich der postoperativen RCT/RT mit der definitiven RCT/RT, dass sich die postoperative RCT/RT-Gruppe häufiger Sorgen über die Familie sowie erheblich bis starke finanzielle Sorgen machte (exakte Signifikanz 2-seitig p<0,05).

Die RCT-Gruppe berichtete häufiger über ein Gefühl der Aggressivität im Vergleich mit der RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Weitere Vergleiche waren nicht signifikant.

3.7.3.5 Körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit / Körperliche Beschwerden

Die statistische Auswertung der Mittelwerte der Fragenkomplexe ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieschemata.

Hinsichtlich der Auswertung der Einzelfragen gab die definitive RCT/RT-Gruppe an, häufiger auf Hilfe bei Besorgungen angewiesen zu sein im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Die postoperativen RCT/RT-Gruppe war hingegen häufiger in ihren Freizeitinteressen eingeschränkt (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Die RCT-Gruppe hingegen klagte häufiger über eine Mattigkeit im Vergleich mit der RT-Gruppe (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Weitere Vergleiche waren nicht signifikant.

Somit zeigte sich, dass im Schnitt 55 Monate nach Therapieabschluss kaum Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Funktions- und Leistungsfähigkeit oder körperlichen Beschwerden zwischen den einzelnen Therapieformen bestanden.

3.8 Responseraten

Tabelle 32 gibt einen Überblick über das Ansprechen der definitiven RCT und definitiven RT. Bei 9 Patienten konnten keine Informationen über das Ansprechen erhoben werden. Diese wurden nicht mit in die Betrachtung einbezogen.

Die definitive RCT führte im Vergleich mit der definitiven RT häufiger zu einer kompletten Remission (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$). Die definitive RT zeigte hingegen häufiger eine Progression (exakte Signifikanz 2-seitig $p<0,05$).

Therapieschemata	komplette Remission n (%)	Teilremission n (%)	keine Veränderung n (%)	Progression n (%)
definitive RCT*	37 (46,8)	34 (43,0)	0 (0)	8 (10,1)
definitive RT*	8 (22,9)	16 (45,7)	1 (2,9)	10 (28,6)
Gesamt	45 (39,5)	50 (43,9)	1 (0,8)	18 (15,8)

Tab. 32: Ansprechen in den Therapieschemata definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*)

3.9 Überleben

3.9.1 Gesamtüberleben

Zum Stichtag waren 167 von 269 Patienten verstorben (62,1%, 167/269). Das mediane Gesamtüberleben betrug 33 Monate (mittlere Gesamtüberleben 59,8 Monate), die 5-JÜR 37,4% und die 10-JÜR 30,7%. Tabelle 33 gibt einen Überblick über die Todesursachen.

Todesursachen	Patienten	
	n	%
Primärtumorbedingt	110	65,9
Therapiekomplikationen	4	2,4
vor Therapieabschluss	4	2,4
Zweit-/Drittumor	14	8,4
andere Ursache	23	13,8
Ursache unbekannt	12	7,2
Gesamt	167	

Tab. 33: Todesursachen

In Abhängigkeit vom Therapieschema

Signifikant bessere Überlebensraten zeigten die postoperative Radio- und Radiochemotherapiegruppe im jeweils paarweise Vergleich mit der definitiven RT- und RCT-Gruppe ($p<0,001$). Auch signifikant besser war die Überlebensrate der definitiven RCT-Gruppe im Vergleich mit der definitiven RT-Gruppe ($p=0,01$), nicht jedoch der Vergleich zwischen der postoperativen RT- und RCT-Gruppe (Abb. 2).

Tabelle 34 zeigt die 5-JÜR und das mediane Überleben der einzelnen Therapieschemata.

Therapieschemata	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
definitive Radiochemotherapie	85	18,5	23
definitive Radiotherapie	38	18,4	10
postoperative Radiochemotherapie	79	55,9	74
postoperative Radiotherapie	67	50	54

Tab. 34: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Therapieschemata

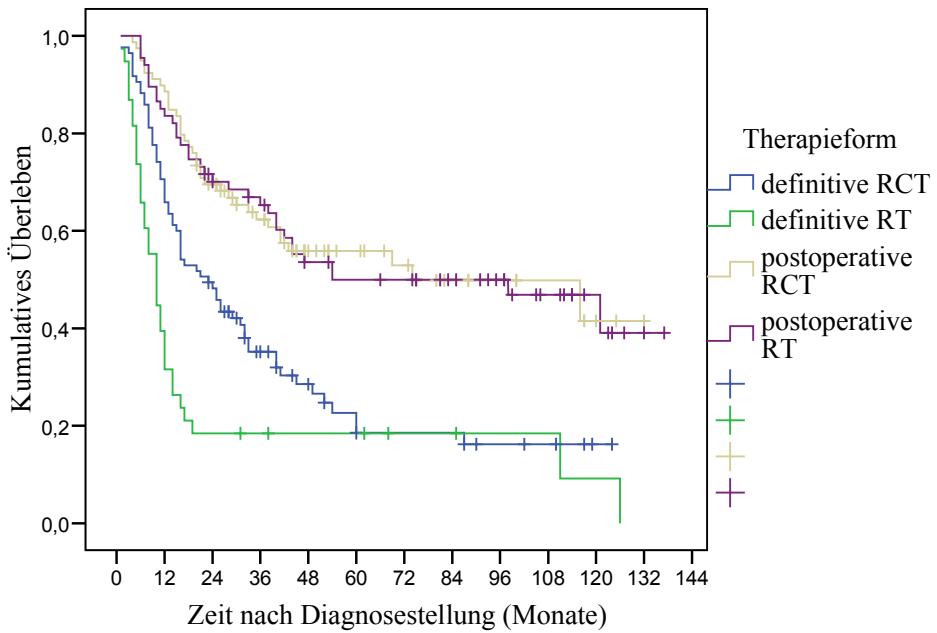


Abb. 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieschema

In Abhängigkeit von der Radiotherapie

Das Überleben für die konventionell fraktionierte Bestrahlung sowie für die konventionell fraktionierte+hyperfraktioniert akzelerierte Bestrahlung (HART) war signifikant länger im Vergleich mit den anderen Fraktionierungsformen ($p<0,05$). Nicht signifikant war der Vergleich der beiden Fraktionierungsformen untereinander. Auch die hyperfraktionierte Bestrahlung wies signifikant bessere Überlebensraten als die konventionell+hypofraktionierte und hypofraktionierte Bestrahlung auf ($p<0,05$) (Abb. 3, Tab. 35).

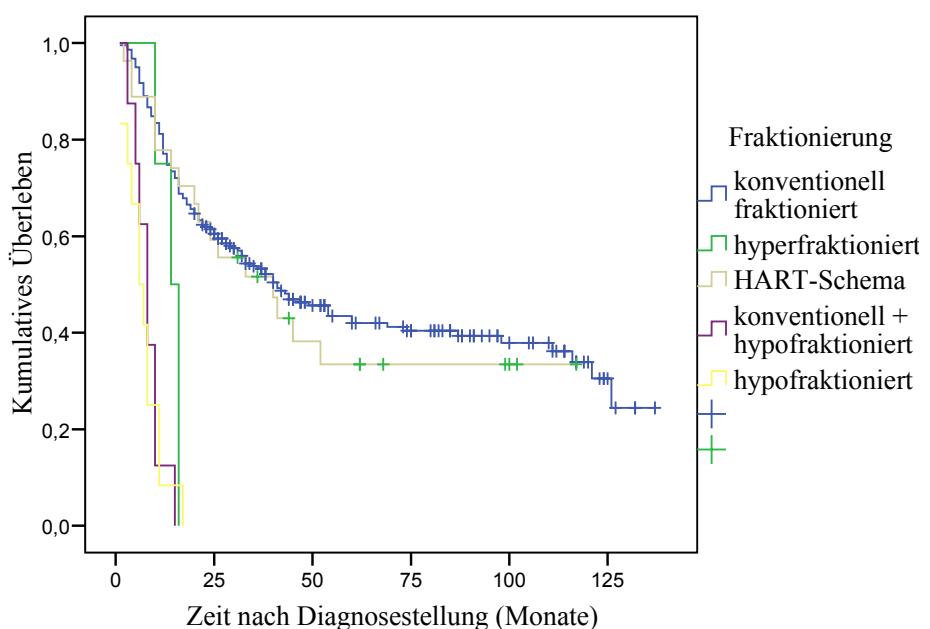


Abb. 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fraktionierung

Fraktionierungsformen	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
konventionell fraktioniert	218	42	41
HART - Schema	27	33,4	40
hyperfraktioniert	4	0	14
konventionell und hypofraktioniert	8	0	8
hypofraktioniert	12	0	6

Tab. 35: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Fraktionierungsformen

Eine Radiotherapiedauer von weniger als 42 Tagen zeigte ein signifikant kürzeres Überleben (5-JÜR 24,1%, medianes Überleben 11 Monate) im Vergleich mit einer Radiotherapiedauer von über 42 Tagen (5-JÜR 41,4%, medianes Überleben 41 Monate) ($p<0,001$).

Ein Abbruch der Radiotherapie erwies sich ebenso als prognostisch ungünstig mit einem medianen Überleben von 5 Monaten im Vergleich mit dem medianen Überleben von 38 Monaten, wenn die Radiotherapie nicht abgebrochen wurde ($p<0,001$).

Die verabreichte Gesamtdosis sowie Radiotherapieausfälle zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In Abhängigkeit von der Chemotherapie

Es wurden die Chemotherapieschemata auf den Einfluss auf das Gesamtüberleben geprüft, bei der eine Fallzahl von mindestens 7 vorlag.

Nicht signifikant war der Vergleich zwischen den Kombinationen Cisplatin+5-FU, Carboplatin+5-FU und Cisplatin mono. Somit waren sie einander gleichwertig in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Ebenfalls waren diese 3 Kombinationen den Chemotherapieschemata Carboplatin mono und Carboplatin+Paclitaxel signifikant überlegen ($p<0,05$). Cisplatin+5-FU war zusätzlich der Kombination Cisplatin+Paclitaxel signifikant überlegen ($p<0,05$) (Tab. 36).

Chemotherapieschemata	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
Cisplatin und 5-FU	87	49,30	60
Carboplatin und 5-FU	14	36,7 (4-JÜR)	24
Cisplatin mono	16	55,60	53,7 (MÜZ)
Carboplatin mono	17	11,8 (4-JÜR)	10
Cisplatin und Paclitaxel	13	15,40	21
Carboplatin und Paclitaxel	7	14,30	8

Tab. 36: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Chemotherapieschemata, MÜZ – mittlere Überlebenszeit

Ein vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie (5-JÜR 36,4%, medianes Überleben 7 Monate) war mit einer schlechteren Prognose verbunden im Vergleich bei Nicht-Abbruch (5-JÜR 36,4%, medianes

Überleben 33 Monate) ($p<0,05$). Keinen signifikanten Einfluss hatten eine Verzögerung und eine reduzierte Dosierung der Chemotherapie sowie ein Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin.

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Das Überleben war signifikant am längsten für das Larynxkarzinom im Vergleich mit allen 3 Lokalisationen ($p<=0,001$) und am kürzesten für die MET ($p<0,05$). Kein Unterschied bestand zwischen dem Hypopharynxkarzinom und Mundhöhlen/Oropharynxkarzinom (Tab. 37).

Tumorlokalisationen	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
Mundhöhle/Oropharynx	36	25,8	17
Hypopharynx	84	28,3	18
Larynx	117	52,7	98
Mehretagentumor (MET)	31	15,5	10

Tab. 37: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorlokalisationen

In Abhängigkeit von der TNM– Kategorie und UICC-Stadium

Die signifikant schlechteste Überlebensrate zeigten die Tumoren der T4–Kategorie im Vergleich mit der T1-, 2- und 3–Kategorie ($p=<0,001$). Zwischen den T1-, 2- und 3–Kategorien ergab sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 38).

Signifikant am längsten war das Überleben bei Vorliegen der N0–Kategorie im Vergleich mit den N–Kategorien 1 ($p=0,02$), 2 und 3 ($p<0,001$) und signifikant am kürzesten in der N3–Kategorie im Vergleich mit den N–Kategorien 0, 1 und 2 ($p=<0,001$). Kein Unterschied bestand zwischen den N–Kategorien 1 und 2 (Tab. 38).

T-Kategorien	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)	N-Kategorien	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
T1 (n=23)	68,1	121	N0 (n=78)	54,9	121
T2 (n=57)	45,5	47	N1 (n=41)	36	26
T3 (n=74)	48	54	N2 (n=140)	29,9	25
T4 (n=113)	18,1	17	N3 (n=10)	10 (2–JÜR)	8

Tab. 38: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) der T- und N–Kategorien

Erwartungsgemäß war das Überleben bei Vorliegen der M1–Kategorie mit einem medianen Überleben von 8 Monaten und einer 5–JÜR von 0% signifikant kürzer im Gegensatz zur M0–Kategorie mit einem medianen Überleben von 38 Monaten und 5–JÜR von 39,2% ($p<0,001$).

Patienten im Tumorstadium I zeigten erwartungsgemäß das längste Überleben im Vergleich mit den anderen Tumorstadien ($p<0,05$). Im Stadium II war das Gesamtüberleben signifikant länger als in den Stadien IVB und IVC ($p<0,001$), im Stadium III länger als in den Stadien IVA bis C ($p<0,05$). Im

Stadium IVB sowie IVC war das Überleben am kürzesten im Vergleich mit den Stadien I bis IVA ($p<0,001$). Untereinander unterschieden sich die Stadien IVB und IVC nicht signifikant (Tab. 39)

Tumorstadien	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
Stadium I	11	66,7	128 (MÜZ)
Stadium II	21	49,5	52
Stadium III	50	51,5	126
Stadium IVA	164	31,9	28
Stadium IVB	12	8,3 (2-JÜR)	9
Stadium IVC	11	0	8

Tab. 39: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorstadien, MÜZ- mittlere Überlebenszeit

Außerdem wurden paarweise Vergleiche bezüglich des Überlebens für die einzelnen Therapieschemata in den Stadien II–IV vorgenommen. Hier zeigte sich, dass in den Tumorstadien II und III die definitive RCT sowohl der postoperativen RT als auch RCT gleichwertig war und sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte. Lediglich im Tumorstadium IV war die definitive RCT den anderen beiden Therapieformen unterlegen ($p<0,05$). Für den Vergleich der definitiven RT mit den anderen Therapieschemata war die Fallzahl zu gering.

Des Weiteren wurde ein Vergleich in den einzelnen Stadien zwischen der RCT-Gruppe und RT-Gruppe vorgenommen und bezüglich des Gesamtüberlebens ausgewertet. Für das Stadium I konnten keine Berechnungen vorgenommen werden, da die Fallzahlen zu klein waren. Für die Tumorstadien II und III ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie. Für die fortgeschrittenen Stadien IVA bis C jedoch zeigte sich ein Überlebensvorteil für die RCT-Gruppe ($p<0,05$) (Tab. 40).

Tumorstadien	Therapieform	1 – JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
Stadium IVA (n=164)	RCT (n=114)	77,2	33
	RT (n=50)	58	15
Stadium IVB (n=12)	RCT (n=7)	28,6	11
	RT (n=5)	0	4
Stadium IVC (n=11)	RCT (n=8)	37,5	10
	RT (n=3)	0	3

Tab. 40: 1-Jahresüberlebensraten (1-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorstadien IVA-C

In Abhängigkeit vom Grading, Resektionsrand und KPS

G1-Tumoren zeigten ein signifikant längeres Überleben als G3- und G4-Tumoren ($p<0,05$). Ebenso zeigten G4-Tumoren ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich mit G1- und 2-Tumoren ($p<0,05$) (Tab. 41).

Eine R0–Resektion war mit einer besseren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens verbunden im Vergleich mit einer R2–Resektion ($p=0,017$) (Tab. 41).

Resektionszustand	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)	Grading	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
R0 (n=59)	63,4	121	G1 (n=9)	77,8	70,7 (MÜZ)
R1 (n=55)	54,2	98	G2 (n=176)	39,9	38
R2 (n=11)	36,4	38	G3 (n=70)	30,8	24
			G4 (n=7)	14,3 (3-JÜR)	8

Tab. 41: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach R-Status und Grading, MÜZ – mittlere Überlebenszeit

Patienten mit einem KPS von über 80% zeigten ein signifikant längeres Überleben (5-JÜR 54,7%, medianes Überleben 98 Monate) im Vergleich mit Patienten die bei Diagnosestellung einen KPS von 80% oder geringer (5-JÜR 16,2%, medianes Überleben 16 Monate ($p<0,001$)) aufwiesen.

Multivariate Analyse (Cox Regression)

Die multivariate Analyse für die nachteiligen Prognosefaktoren bestätigte die Ergebnisse für die Prognosefaktoren T-4-Kategorie, den KPS $\leq 80\%$, Chemotherapie-Abbruch und die Tumorlokalisierung MET. Eine G-4, N3- und M1-Kategorie und Tumorstadium IV sowie RT-Dauer <42 Tage sowie RT-Abbruch zeigten in der multivariaten Analyse keinen Einfluss (Tab. 42). Der Resektionsstatus wurde nicht mit einbezogen, da in der univariaten Analyse die R2-Resektion nur im Vergleich mit der R0-Resektion relevant war.

Prognosefaktoren	p-Werte	Odds Ratio (95% CI)
T4 vs. T1-3	0,014	2,1
N3 vs. N0-2	0,368	1,7
M1 vs. M0	0,251	2,1
Stadium IV vs. I-III	0,478	1,6
G4 vs. G1-3	0,771	0,8
Radiotherapie-Abbruch vs. Nicht-Abbruch	0,628	1,4
Chemotherapie-Abbruch vs. Nicht-Abbruch	0,002	4,6
Karnofsky Performance Status $\leq 80\%$ vs. $>80\%$	0,017	1,9
Radiotherapie-Dauer <42 Tage vs. >42 Tage	0,999	1,0
Mehretagentumor vs. andere Lokalisationen	0,016	2,4

Tab. 42: P– Werte und Odds Ratio der Prognosefaktoren

Keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten das Geschlecht, die Histologie und die Zeit zwischen Operation und Radiotherapiebeginn.

3.9.2 Krankheitsspezifisches Überleben

Zum Stichtag waren von 269 Patienten 110 krankheitsspezifisch verstorben (40,9%). Das mediane krankheitsspezifische Gesamtüberleben betrug 111 Monate, die krankheitsspezifische 5-JÜR 54% und die krankheitsspezifische 10-JÜR 46,9%.

In Abhängigkeit vom Therapieschema

Signifikant bessere krankheitsspezifische Überlebensraten zeigten die postoperative RT- und RCT-Gruppe im jeweils paarweise Vergleich mit der definitiven RT- und RCT-Gruppe ($p<0,05$ bzw. $p<0,001$). Auch signifikant besser war die krankheitsspezifische Überlebensrate der definitiven RCT-Gruppe im Vergleich mit der definitiven RT-Gruppe ($p=0,029$), nicht jedoch der Vergleich zwischen der postoperativen RT- und RCT-Gruppe (Tab. 43).

Therapieschemata	Patienten n	5-JÜR (%)	Med. ÜZ (Monate)
definitive Radiochemotherapie	85	34,3 (10-JÜR: 34,3)	32
definitive Radiotherapie	38	35,5 (10-JÜR: 0,0)	12
postoperative Radiochemotherapie	79	64,3	116
postoperative Radiotherapie	67	72,3	104 (MÜZ)

Tab. 43: Krankheitsspezifische 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (5- bzw. 10-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Therapieschemata, MÜZ – mittlere Überlebenszeit

3.9.3 Progressionsfreies Überleben

Zum Stichtag wurde bei 112 Patienten eine Progression dokumentiert (112/269, 41,6%).

Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 111 Monate. Das 5-Jahresprogressionsfreie Überleben betrug 51,9% und das 10-Jahresprogressionsfreie Überleben 46,8%.

In Abhängigkeit vom Therapieschema

Das längste progressionsfreie Überleben zeigten die postoperative RT- und RCT-Gruppe im jeweils paarweise Vergleich mit der definitiven RT- ($p=0,002$) und RCT-Gruppe ($p=0,001$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für den Vergleich der definitiven RCT mit der definitiven RT sowie der Vergleich postoperative RCT vs. postoperative RT (Tab. 44).

Somit zeigte sich im Gegensatz zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben kein Vorteil der definitiven RCT vs. definitiven RT für das progressionsfreie Überleben.

Therapieschemata	Patienten n	5-JÜR (%)	MÜZ (Monate)
definitive Radiochemotherapie	85	33,5 (10-JÜR: 33,5)	51,7
definitive Radiotherapie	38	44,6 (10-JÜR: 0,0)	55,1
postoperative Radiochemotherapie	79	60,7	85,8
postoperative Radiotherapie	67	64,8	93,9

Tab. 44: Progressionsfreie 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (5- bzw. 10-JÜR) und mittlere Überlebenszeit (MÜZ) nach Therapieschemata

In Abhängigkeit von der Chemotherapie

Hier zeigten sich wie für das Gesamtüberleben keine Unterschiede zwischen den Chemotherapieschemata Cisplatin+5-FU, Carboplatin+5-FU und Cisplatin mono. Zusätzlich ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Chemotherapieschema Cisplatin+Paclitaxel, so dass dieses Chemotherapieschema den anderen oben genannten Chemotherapieschemata bezüglich des progressionsfreien Überlebens im Gegensatz zum Gesamtüberleben gleichwertig war.

Carboplatin+Paclitaxel war den oben genannten Chemotherapieschemata unterlegen. Carboplatin mono nur der Kombination Cisplatin+5-FU (Tab. 45).

Chemotherapieschemata	Patienten n	5-JÜR (%)	MÜZ (Monate)
Cisplatin und 5-FU	87	57,6	81,8
Carboplatin und 5-FU	14	52,7 (4-JÜR)	32
Cisplatin mono	16	50,6	50,1
Carboplatin mono	17	18,6 (3-JÜR)	19,7
Cisplatin und Paclitaxel	13	52,7	73,8
Carboplatin und Paclitaxel	7	28,6	20,7

Tab. 45: Progressionsfreie 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mittlere Überlebenszeit (MÜZ) nach Chemotherapieschemata

3.10 Auftreten von Rezidiven

3.10.1 Lokalrezidivfreies Überleben

Zum Stichtag war bei 44 von 269 Patienten ein Lokalrezidiv dokumentiert (16,4%).

Das 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überleben betrug 76,6 %.

Im Mittel vergingen von der Diagnose bis zum Auftreten eines Lokalrezidives 15,8 Monate (Spannweite 7 bis 37 Monate).

Ein signifikanter Unterschied ergab sich für den Vergleich der definitiven RCT mit der postoperativen RCT ($p<0,05$), wobei die definitive RCT unterlegen war (Tab. 46). Bei 12 Patienten konnten keine Informationen hinsichtlich des Lokalstatus erhoben werden.

Tabelle 46 zeigt das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren in den Therapieschemata.

Therapieschemata	Patienten n	5-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben (%)
definitive Radiochemotherapie	85	60,8
definitive Radiotherapie	38	66,8
postoperative Radiochemotherapie	79	86,3
postoperative Radiotherapie	67	80,5

Tab. 46: 5-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben

In Abhängigkeit von der Radio- und Chemotherapie

Eine Analyse bezüglich Relevanz der Gesamtdosis über bzw. unter 65 Gy zeigte keinen signifikanten Unterschied. Eine Gesamtdosis von mehr als 65 Gy verbesserte somit nicht die lokale Kontrolle.

Bezüglich der Chemotherapieschemata zeigte sich nur das Chemotherapieschema Carboplatin monodem Schema Cisplatin+Paclitaxel unterlegen ($p<0,05$). Somit hatte die Wahl des Chemotherapieschemas keinen relevanten Einfluss auf die lokale Kontrolle.

In Abhängigkeit von der T-Kategorie

Mit einem 5-Jahres-lokalrezidivfreien Überleben von 61,1% zeigte die T4-Kategorie im paarweise Vergleich mit den anderen Kategorien jeweils eine signifikant kürzere lokalrezidivfreie Überlebenszeit ($p<0,05$). Die T-Kategorien 1 bis 3 unterschieden sich nicht signifikant (T1: 88,7%; T2: 82,9%; T3: 83,6%).

3.10.2 Lymphknotenrezidivfreies Überleben

Zum Stichtag war bei 32 von 269 Patienten ein Lymphknotenrezidiv dokumentiert (11,9%). Das 5-Jahres-lymphknotenrezidivfreie Überleben betrug 84,9 %.

Ein Lymphknotenrezidiv entwickelte sich im Mittel 19,2 Monate (Spannweite 6 bis 114 Monate) nach Diagnosestellung.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich für die paarweise Vergleiche der definitiven RCT mit der postoperativen RT- und RCT-Gruppe ($p<0,05$) sowie der definitiven RT-Gruppe mit der postoperativen RCT-Gruppe ($p=0,015$). Somit zeigte die definitive RCT Nachteile im Vergleich zur postoperativen RT- und RCT, die definitive RT zur postoperativen RCT. Bei 12 Patienten konnten keine Informationen hinsichtlich des Lymphknotenstatus erhoben werden.

Tabelle 47 zeigt das lymphknotenrezidivfreie Überleben in den Therapieschemata.

Therapieschemata	Patienten n	5-Jahres-lymphknotenrezidivfreies Überleben (%)
definitive RCT	85	70,3
definitive RT	38	80,2
postoperative RCT	79	94,1
postoperative RT	67	89,8

Tab. 47: 5-Jahres-lymphknotenrezidivfreies Überleben

In Abhängigkeit von der Radio- und Chemotherapie

Der Vergleich zwischen der Gesamtdosis über bzw. unter 65 Gy ergab keinen signifikanten Unterschied.

Bezüglich der Chemotherapieschemata zeigten sich nur die Chemotherapieschemata Carboplatin mono und Carboplatin+Paclitaxel der Kombination Cisplatin+5-FU unterlegen ($p<0,05$).

In Abhängigkeit von der N-Kategorie

Die primär diagnostizierte N-Kategorie hatte einen signifikanten Einfluss auf das lymphknotenrezidivfreie Überleben. So war es bei Tumoren der N0-Kategorie mit 93,5% signifikant länger im Vergleich zur N2- ($p<0,001$) mit 80,6% und N3-Kategorie ($p=0,011$) mit 0% und signifikant kürzer bei N3-Kategorie im Vergleich zur N 0-, 1- (87,9%) und 2-Kategorie ($p<= 0,001$).

3.10.3 Rezidivtherapie und Ansprechen

Tabelle 48 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Rezidivtherapien.

Therapieformen	Patienten	
	n	%
keine Rezidivbehandlung	35	43,2
Chemotherapie	19	23,5
Radiochemotherapie	15	18,5
Radiotherapie	5	6,2
Operation	4	4,9
Operation und Radiochemotherapie	2	2,5
Operation und Chemotherapie	1	1,2
Gesamt	81	

Tab. 48: Durchgeführte Rezidivtherapien

19 Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte Bestrahlung, ein Patient eine hypofraktionierte Bestrahlung und ein Patient eine konventionell fraktionierte Bestrahlung plus Brachytherapie.

Die konventionell fraktioniert bestrahlten Patienten erhielten eine mediane Einzeldosis von 1,8 Gy (Spannweite 1,8–2,0 Gy) und eine mediane Gesamtdosis von 45 Gy (Spannweite 16,2–54 Gy) über eine mediane Bestrahlungszeit von 36 Tagen (Spannweite 11–62 Tage).

Die hypofraktionierte Bestrahlung erfolgte in einer Einzeldosis von 3,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy über einen Zeitraum von 11 Tagen.

Bei 4 Patienten wurde die Radiotherapie abgebrochen. Bei zwei Patienten war ein Progress der Grund, bei einem eine fehlende Compliance und ein Patient verstarb vor Therapieabschluss.

Tabelle 52 des Anhanges gibt eine Übersicht über die verwendeten Chemotherapeutika in der Rezidivsituation. Bei 13 Patienten wurde die Chemotherapie abgebrochen, bei 10 davon bei Progress.

Eine Rezidivoperation erhielten 6 Patienten. Davon waren 3 Patienten bereits voroperiert. Zwei Patienten erhielten eine laserchirurgische Tumorentfernung, einer jeweils eine Tumorexiraption, einer eine Tumorreduktionsoperation, einer eine Hypopharynxteilresektion mit Laryngektomie und ein Patient eine Laryngektomie mit Lymphknotenextiraption.

Bei einem Patienten wurde außerdem eine modifiziert radikale Neck Dissection einseitig durchgeführt.

Das Ansprechen der Rezidivtherapie muss mit 65,0% (26/40) Progressionen als schlecht eingestuft werden. Jedoch konnte bei 11/40 Patienten (27,5%) zumindest eine Teilremission erreicht werden und bei 3/40 Patienten sogar eine komplette Remission (7,5%). Bei 6 Patienten konnten keine Informationen zum Ansprechen erhoben werden.

3.11 Fernmetastasierung

Lokalisation

Bei insgesamt 40/269 Patienten (14,9%) konnte eine Fernmetastasierung beobachtet werden. Bei 18 Patienten trat an 2 Lokalisationen eine Fernmetastasierung auf und bei 5 Patienten an 3 Lokalisationen.

Mit 60,0% (24/40) war die Lunge das am häufigsten zu erst befallene Organ, gefolgt von einer Skelettmetasierung mit 15,0% (6/40), einer Hirnmetastasierung mit 7,5% (3/40) und einer Hautmetastasierung mit 5,0% (2/40). Einmalig jeweils als erst befallenes Organ trat eine Lebermetastasierung, Pleurametasierung, maligner Pleuraerguss sowie eine

Nebennierenmetastasierung auf. Bei einem Patienten trat eine Fernmetastasierung auf, jedoch konnte kein Hinweis gefunden werden in welchem Organ.

Als 2. Lokalisation waren die Leber und das Gehirn mit jeweils 27,8% (5/18) die am häufigsten befallenen Organe. Darauf folgten Skelett (16,7%, 3/18), Lunge (11,1%, 2/18), Haut (5,6%, 1/18), Milz (5,6%, 1/18) und Niere (5,6%, 1/18).

Die 3. Lokalisation war in 3 Fällen das Skelett und in 2 Fällen die Leber.

Fernmetastasierungsfreies Überleben

Zum Stichtag wurde bei 40 von 269 Patienten eine Fernmetastasierung dokumentiert (14,9%).

Das 5-Jahres-fernmetastasierungsfreie Überleben betrug 77,5%.

Eine Fernmetastasierung in einer Lokalisation wurde im Mittel 21,6 Monate (Spannweite 2-114 Monate) nach Diagnosestellung diagnostiziert. Bei einer Fernmetastasierung in einer 2. Lokalisation vergingen im Mittel 32,1 Monate (Spannweite 3-114 Monate) und bei einer Fernmetastasierung in einer 3. Lokalisation 27,8 Monate (Spannweite 19-44 Monate).

In Abhängigkeit von der Therapieform

Es wurde ein Vergleich zwischen der definitiven RCT/RT-Gruppe und der postoperativen RCT/RT-Gruppe vorgenommen, da paarweise Vergleich aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich waren. Ein signifikanter Unterschied bestand mit 73,1% vs. 79,4% (definitive vs postoperative) für die 5-Jahres-fernmetastasierungsfreie Überlebensrate nicht, so dass beide Therapieformen bezüglich des fernmetastasierungsfreien Überlebens gleichwertig waren.

In Abhängigkeit von der Chemotherapie

Keine signifikanten Unterschiede bestanden im jeweils paarweise Vergleich zwischen den Chemotherapieschemata Cisplatin+5-FU, Cisplatin mono und Cisplatin+Paclitaxel. Somit waren alle Cisplatin-haltigen Chemotherapeutika bezüglich des fernmetastasierungsfreien Überlebens einander gleichwertig.

Die Carboplatin-haltigen Chemotherapieschemata (Carboplatin mono, Carboplatin+5-FU, Carboplatin+Paclitaxel) waren alle der Kombination Cisplatin+5-FU signifikant unterlegen ($p<0,05$). Zu den anderen Cisplatin-haltigen Schemata stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus, jedoch sind hier die Fallzahlen auch bedeutend kleiner (Tab. 49).

Chemotherapieschemata	Patienten n	2-JÜR (%)
Cisplatin und 5 FU	87	90,9
Carboplatin und 5 FU	14	66,7
Cisplatin mono	16	83,3
Carboplatin mono	17	71,3
Cisplatin und Paclitaxel	13	77,1
Carboplatin und Paclitaxel	7	66,7

Tab. 49: Fernmetastasierungsfreie 2– Jahresüberlebensraten (2-JÜR)

Die bei einer Fernmetastasierung durchgeföhrten Therapien und das jeweilige Ansprechen können der Tabelle 53 des Anhanges entnommen werden.

3.12 Zweit– und Drittkarzinome

Ein Zweitkarzinom entwickelten 65/269 Patienten (24,2%). Mit jeweils 16,9% (11/65) waren das Bronchial– und Mundhöhlenkarzinom sowie das Oropharynxkarzinom mit 13,8% (9/65) die häufigsten Lokalisationen. Davon war bei 24 Patienten der Primärtumor bereits das Zweitkarzinom, so dass insgesamt 41 Patienten nach Therapieabschluss oder zeitgleich mit Diagnose des Primärtumors ein Zweitkarzinom entwickelten.

Im Mittel vergingen 30,5 Monate (Spannweite 0-125 Monate) von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose des Zweitkarzinoms. Wenn der Primärtumor bereits das Zweitkarzinom war, vergingen im Mittel 56,9 Monate (Spannweite 1-187 Monate).

Bei 3 Patienten konnte keine Angabe zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben werden.

Ein Drittkarzinom entwickelten 9/269 Patienten (3,3%), mit 33,3% (3/9) war das Bronchialkarzinom die häufigste Lokalisation. Davon war bei 3 Patienten der Primärtumor bereits das dritte Karzinom. Bei 4 Patienten trat das Drittkarzinom als Zweitkarzinom nach dem aktuell behandelten Tumor auf. Bis zum Auftreten eines Drittkarzinom vergingen im Mittel 43 Monate (Spannweite 0-112 Monate). Wenn der Primärtumor bereits das Drittkarzinom war, entwickelte er sich im Mittel innerhalb von 25 Monaten (Spannweite 1-55 Monate).

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten eines Zweitkarzinoms nach Abschluss der Therapie und der gewählten Therapieform konnte nicht gefunden werden. In die Betrachtung wurden dabei nur Zweitkarzinome einbezogen die nach dem aktuell behandelten Tumor auftraten. Tabelle 54 des Anhanges gibt eine Übersicht über die Häufigkeiten der Zweit – und Drittkarzinome und deren Lokalisationen.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Auswertung war es für Patienten, die wegen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock in dem definierten Zeitraum in Behandlung waren, die Therapieergebnisse für die einzelnen Therapieschemata zu ermitteln und die dabei auftretenden Akut- und Spättoxizitäten zu erfassen. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde dabei retrospektiv untersucht. Zur Ermittlung der subjektiv erlebten Toxizität wurde ein Patientenfragebogen eingesetzt.

4.1 Patientencharakteristika

Dass überwiegend Männer von einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich betroffen sind, bestätigte sich auch für das Patientenkollektiv der vorliegenden Auswertung. Das Verhältnis Männer zu Frauen lag bei 91,4% : 8,6%. Auch im Jahr 2006 erkrankten in Deutschland mit 7.930 Fällen wesentlich mehr Männer an einem Tumor im Mundhöhlen- und Rachenbereich als Frauen mit 2.930 Erkrankungsfällen. Der gleiche Trend zeigte sich mit 3430 : 460 (m : w) Erkrankungsfällen bei den Larynxkarzinomen. Damit ergab sich für die Kopf-Hals-Tumoren insgesamt ein Verhältnis m : w von 77% : 23% für das Jahr 2006 in Deutschland (Bertz et al. 2010). Für Mecklenburg-Vorpommern zeigte sich für 2007-2008 mit 370 : 85 (m : w) Neuerkrankungen pro Jahr ein Verhältnis von 81% : 19% (m : w) für die Tumoren der Mundhöhlen-, Rachen- und Kehlkopfregion und damit ein ähnliches Verhältnis (Stabenow et al. 2011). Dass der Anteil der männlichen Patienten in der vorliegenden Auswertung höher als der in der Literatur angegebene war, mag daran liegen, dass es sich überwiegend um Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien III-IV handelte. Auch andere Studien welche überwiegend Patienten mit Tumoren in den Stadien III-IV einschlossen, beschreiben ebenso einen etwas höheren Anteil männlicher Patienten. So gab die Studie von Denis et al. ein Verhältnis m : w Patienten von 90% : 10% an (Denis et al. 2004) und die Studie von Adelstein et al. ein Verhältnis von 88% : 12% (Adelstein et al. 2003).

Das mittlere Alter der Patienten der vorliegenden Auswertung lag bei 58,5 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel für das 51. bis 60. und 61. bis 70. Lebensjahr. Damit lag das Alter bei Diagnosestellung nahe dem für Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom in der Literatur beschriebenen Erkrankungsalter von 60 Jahren bei Männern in Deutschland. Ebenso wird für diese Tumoren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko im 50. bis 70. Lebensjahr beschrieben (Bertz et al. 2010).

Auffällig in der vorliegenden Auswertung war das bei Diagnosestellung signifikant höhere Alter der Larynxkarzinompatienten. Auch in den Jahren 2007-2008 war das mediane Alter bei Diagnosestellung bei Männern mit einem Tumor der Kehlkopfregion in Mecklenburg-Vorpommern

mit 60 Jahren um 4 Jahre höher im Vergleich mit Männern, die an einem Tumor der Mund- und Rachenregion erkrankt waren (Stabenow et al. 2011).

Zu den bedeutendsten Risikofaktoren bei Kopf-Hals-Tumoren zählen der Alkohol- und Nikotinkonsum (Franceschi et al. 1999, Choi et al. 1991). Mit 90,4% war der Anteil der Raucher dementsprechend auch im ausgewerteten Patientenkollektiv hoch und mit 80,7% konsumierte der überwiegende Teil der Patienten mindestens gelegentlich Alkohol. Laut einer Studie von Hashibe et al. zeigte sich dabei eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung für den Tabakkonsum, für den Alkoholkonsum lediglich ein erhöhtes Risiko bei hochfrequentem Alkoholkonsum (Hashibe et al. 2007). Auch im ausgewerteten Patientenkollektiv rauchten mehr als 50% der Patienten mehr als 20 Zigaretten am Tag, weniger rauchten nur 21,8%. Außerdem war der Anteil mit 38,7% an Alkoholabusus leidenden Patienten auffällig hoch, was sich mit dem erhöhten Risiko bei vor allem hochfrequentem Alkoholkonsum erklären lässt. In der Literatur wird zusätzlich ein mindestens multiplikativer Effekt bei kombiniertem Alkoholkonsum beschrieben (Hashibe et al. 2009, Talamini et al. 2002, Lewin et al. 1998). Mit 56,9% war auch im ausgewerteten Patientenkollektiv der Anteil der Patienten mit kombiniertem Alkohol- und Nikotinkonsum dementsprechend hoch.

4.2 Erstsymptomatik bei Diagnosestellung

In der vorliegenden Auswertung unterschieden sich bezüglich der Erstsymptomatik vor allem die Patienten mit einem Larynxkarzinom von den anderen Lokalisationen. Wie in der Literatur beschrieben, fielen sie vor allem durch eine Dyspnoe und Heiserkeit auf (Giro et al. 2009, Miziara et al. 1998). Seltener zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt eine Halslymphknotenschwellung, was sich dadurch erklären lässt, dass diese meist durch einen fortgeschrittenen Lymphknotenbefall bedingt ist und Larynxkarzinome bedingt durch ihre Frühsymptome (vor allem Heiserkeit) häufiger in niedrigeren N-Kategorien diagnostiziert werden. Im ausgewerteten Patientenkollektiv wurden die Larynxkarzinompatienten dementsprechend auch signifikant häufiger in einer N0- bis N1-Kategorie diagnostiziert.

Eine Dysphagie fand sich mit 44% ebenfalls seltener bei den Larynxkarzinomen als in den anderen Lokalisationen und ähnelt den in der Literatur mit 32,4% - 45% angegebenen Werten (Miziara et al. 1998, Kaufmann et al. 1980). Auch in einer Studie von Merletti et al. war eine Dysphagie seltener bei den Larynxkarzinomen als bei den Hypopharynxkarzinomen zu sehen (Merletti et al. 1990). Auch eine B-Symptomatik fand sich seltener, was wiederum dadurch bedingt ist, dass sich die Larynxkarzinome im ausgewerteten Kollektiv signifikant häufiger in den noch lokal begrenzten Stadien I-II befanden und eine B-Symptomatik eher bei fortgeschrittenen Tumoren zu sehen ist.

Patienten mit einem Mehretagentumor zeigten hingegen häufiger eine Halslymphknotenschwellung und Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom eine B-Symptomatik. Beide Tumorentitäten wurden im ausgewerteten Kollektiv auch signifikant häufiger in den fortgeschrittenen N2-3-Kategorien und Tumor-Stadien III-IV diagnostiziert. In der Literatur wird für die Hypopharynxkarzinome zudem häufig eine Gewichtsabnahme als Erstsymptom und damit B-Symptomatik beschrieben (Budach et al. 2009, Kaufmann et al. 1980).

Das gehäufte Auftreten von Schmerzen bei den Mundhöhlen/Oropharynxkarzinomen wurde auch in der Studie von Kaufmann et al. gehäuft bei dieser Tumorgruppe beschrieben (Kaufmann et al. 1980).

Auffällig war auch das mit über 60% gehäufte Auftreten einer Dysphagie als Erstsymptom bei den Mundhöhlen/Oropharynx-, Hypopharynx- und Mehretagentumoren. In der Literatur wird für die Mundhöhlenkarzinome vor allem bei Zungeninfiltration eine Dysphagie beschrieben und auch bei Pharynxbeteiligung ist die Dysphagie ein häufiges Symptom (Hafner et al. 2009).

4.3 Akute Toxizität

Im Rahmen der Radio- bzw. Radiochemotherapie sind es vor allem die akuten Nebenwirkungen die den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen. Sie können zum Pausieren und im schlimmsten Fall zum Abbruch der Therapie zwingen.

Für den Literaturvergleich wurden Studien mit ähnlich verwendeten Chemotherapieschemata, Dosierungen und Fraktionierungen der Radiotherapie gewählt.

Im ausgewerteten Patientenkollektiv erhielten 93,9% der Patienten der RCT-Gruppe eine Platin-haltige Chemotherapie. Mit 53% erhielt der überwiegende Teil eine Kombination von Cisplatin+5-FU. 81% der Patienten wurde konventionell fraktioniert bestrahlt. Die Gruppe der unkonventionell fraktioniert bestrahlten Patienten war demzufolge zu gering für einen sinnvollen Vergleich zwischen den Fraktionierungen bezüglich des gehäuften Auftretens von Nebenwirkungen.

Radiochemotherapie gegen alleinige Radiotherapie

Laut Angaben in der Literatur ist die zusätzliche Chemotherapie-Applikation mit einer erhöhten Rate an akuten Nebenwirkungen verbunden. Es wird vor allem eine höhere Rate an höhergradigen Nebenwirkungen bei kombinierter Radiochemotherapie beschrieben. Eine Reihe von durchgeföhrten Studien zeigte eine erhöhte Rate an höhergradiger Mukositis, Dysphagie, Dermatitis, hämatologischen und infektiösen Komplikationen, Gewichtsabnahmen und Elektrolytentgleisungen (Hanna et al. 2004a, Bieri et al. 2003, Nguyen et al. 2002, Budach et al. 2001, Trott 2000).

In der vorliegenden Auswertung zeigten sich mit 77% (RCT) vs. 49% (RT) signifikant mehr Grad 3-4 Nebenwirkungen in der RCT-Gruppe. Damit decken sich die Werte im Wesentlichen mit denen in der Literatur. So zeigte eine von Adelstein et al. durchgeführte Studie zum Vergleich einer alleinigen RT mit u.a. einem Arm einer simultanen RCT mit Cisplatin+5-FU in der definitiven Situation mit 72% vs. 51% ebenfalls signifikant höhere Raten an >Grad 3 Nebenwirkungen in der RCT-Gruppe (Adelstein et al. 2003). In einer Studie von Forastiere et al., welche in einem Arm eine simultane RCT mit Cisplatin mono mit einer alleinigen RT in der definitiven Situation verglich, wurde mit 77% (RCT) vs. 47% (RT) eine ebenfalls ähnliche Rate angegeben (Forastiere et al. 2003). Eine Studie von Cooper et al., die eine kombinierte RCT mit Cisplatin mono mit einer alleinigen RT in der adjuvanten Situation verglich, zeigte Grad 3-4 Toxizitäten von 76% (RCT) vs. 46% (RT) und damit ebenfalls signifikant häufiger in der RCT-Gruppe (Cooper et al. 2004).

So zeigte die vorliegende Auswertung unter anderem ein signifikant vermehrtes Auftreten einer Grad 3-4 Mukositis in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe.

Auch in der Literatur werden signifikant höhere Raten an Grad 3-4 Mukositiden für die kombinierte RCT sowohl in der definitiven als auch adjuvanten Situation beschrieben. Des Weiteren werden sie in ähnlicher Häufigkeit wie in der vorliegenden Auswertung angegeben (Fietkau et al. 2006, Calais et al. 1999, Wendt et al. 1998). Als Ursache wird vermutet, dass sowohl die Radio- als auch Chemotherapie zur Zerstörung der Schleimhaut und des darunterliegenden Weichteilgewebes führt (Murphy et al. 2007). Die Kombination von beidem scheint dies zu verstärken.

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Dysphagie im Rahmen einer Radiochemotherapie wird mit 27% bis 100% und für eine Grad 3-4 Dysphagie mit 7% bis 45% beschrieben (Adelstein et al. 2003, Suntharalingam et al. 2000, Büntzel et al. 1998, Schrijvers et al. 1998). So war auch in der vorliegenden Arbeit in der RCT-Gruppe signifikant häufiger eine Dysphagie (85% (RCT) vs. 70% (RT)) und mit 47% (RCT) vs. 28% (RT) signifikant häufiger eine Grad 3-4 Dysphagie zu beobachten. Damit war in der RCT-Gruppe die Dysphagie die häufigste Grad 3-4 Nebenwirkung. Eine Dysphagie als Erstsymptom war jedoch nicht mit einer erhöhten Rate an Dysphagie akut oder chronisch assoziiert.

Studien, welche das Auftreten einer Dysphagie als einen eigenständigen Endpunkt betrachten, sind jedoch insgesamt rar. Meist wird nur das Auftreten einer Mukositis oder der notwendige Einsatz einer PEG-Sonde beschrieben. Palazzi et al. führten eine multivariate Analyse durch und stellten einen signifikanten Einfluss einer kombinierten RCT für das Auftreten einer Dysphagie fest (Palazzi et al. 2008). Forastiere et al. beschreiben in ihrer Studie ein gehäuftes Auftreten einer Grad 3-4 Ösophagitis (Forastiere et al. 2003), ebenso beschreiben Adelstein et al. das Auftreten einer Grad 3-4 Mukositis/Dysphagie häufiger in der RCT-Gruppe, jedoch dies nicht signifikant (Adelstein et al.

2003). Calais et al. beschreiben den notwendigen Einsatz einer PEG-Anlage und somit rückschließend hochgradigen Dysphagie wiederum signifikant häufiger in der RCT-Gruppe (Calais et al. 1999). In der adjuvanten Situation beschreiben Cooper et al. ein Verhältnis von 24% (RCT) vs. 15% (RT) für die Grad 3-4 Ösophagitis (Cooper et al. 2004). Somit bleibt die Datenlage in der Literatur unklar, jedoch zeigt sich zweifelsfrei ein Trend zu einem vermehrten Auftreten einer höhergradigen Dysphagie für die kombinierten RCT-Schemata.

Studien, welche als Endpunkt eine Gewichtsabnahme erfassen, beschreiben signifikant höhere Raten an Gewichtsabnahmen bei kombinierter RCT (Bieri et al. 2003, Calais et al. 1999). Auch in der vorliegenden Auswertung zeigte sich erwartungsgemäß häufiger eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe. Dies korreliert auch mit der erhöhten Rate an Grad 3-4 Mukositis und Dysphagie, welche verständlicherweise die Nahrungsaufnahme einschränkten und somit zu einem Gewichtsverlust führten. Ein gehäuftes Auftreten von Gewichtsabnahmen von mehr als 10% konnte jedoch nicht beobachtet werden. Dies könnte sich damit erklären lassen, dass Patienten der vorliegenden Auswertung meist vor Beginn der Radiochemotherapie prophylaktisch eine PEG-Sonde erhielten und damit höhergradige Gewichtsabnahmen frühzeitig verhindert werden konnten.

Des Weiteren entwickelte die RCT-Gruppe erwartungsgemäß häufiger Zytopenien und signifikant häufiger Grad 3-4 Zytopenien. Vor allem Grad 3-4 Leukopenien und Thrombozytopenien traten häufiger in der RCT-Gruppe auf. In Verbindung mit der damit einhergehenden Immunsuppression zeigte sich auch ein signifikant vermehrtes Auftreten von Grad 3-4 Infektionen in der RCT-Gruppe.

Die erhobenen Werte decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien (Cooper et al. 2004, Forastiere et al. 2003). Auch werden in der Literatur häufiger Grad 3-4 Leukopenien für die kombinierte RCT beschrieben. Grad 3-4 Thrombopenien und Grad 3-4 Anämien werden, wie in dieser Auswertung, wesentlich seltener beobachtet (Adelstein et al. 2003, Suntharalingam et al. 2000, Wendt et al. 1998, Pinnaro et al. 1994, Taylor et al. 1994).

Die Zytopenie war des Weiteren auch die häufigste Ursache für eine Reduzierung der Chemotherapie-Dosis oder für den Abbruch der Chemotherapie in dieser Auswertung und damit prognostisch relevant, da ein vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie sich auf das Gesamtüberleben nachteilig auswirkte. Zu Unterbrechungen der Radiotherapie zwang sie jedoch nicht. Ein vorzeitiger Abbruch der Radiotherapie, bedingt durch eine Zytopenie, wurde nur in einem Fall beobachtet.

Des Weiteren zeigte die RCT-Gruppe signifikant häufiger einen Kreatininanstieg. Auch traten vermehrt Elektrolytentgleisungen sowie Elektrolytentgleisungen 2-4. Grades in der RCT-Gruppe auf. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass 93,9% der Patienten mit RCT eine Platin-haltige

Chemotherapie erhielten. Für die Platin-haltigen Chemotherapeutika wird in der Literatur eine Nephrotoxizität sowie Elektrolytentgleisung beschrieben, so dass sich damit die moderaten Kreatininerhöhungen und Elektrolytentgleisungen in Verbindung bringen lassen (Stasche et al. 2010).

Somit kann insgesamt festgestellt werden, dass die simultane Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie in der definitiven und auch in der postoperativen Situation die akuten Nebenwirkungen verstärkte. Dabei waren nicht nur die Chemotherapie-typischen Nebenwirkungen (Zytopenie, Infektion, Elektrolytentgleisungen, Gewichtsabnahme, Kreatininanstieg) verstärkt, sondern auch einige lokale strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen (Mukositis, Dysphagie).

Definitive RCT/RT vs. postoperative RCT/RT

Unterschiede zwischen der definitiven und postoperativen Therapiegruppe, bezüglich des Auftretens akuter Nebenwirkungen, waren insgesamt geringer ausgeprägt.

So ergab die Auswertung überraschend, dass die definitive RCT/RT-Gruppe signifikant häufiger eine Infektion und eine Infektion 3-4. Grades entwickelte. Erklärt werden kann dies einerseits damit, dass sich in der definitiven RCT/RT-Gruppe vermehrt Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium IV und KPS $\leq 80\%$ fanden. Somit waren sie schon zu Therapiebeginn in einem schlechteren Allgemeinzustand und damit verständlicherweise anfälliger für Infektionen und Komplikationen. Möglicherweise führt auch die Anwesenheit des Tumors selbst mit seiner massiv superinfizierten Tumoroberfläche zu einer erhöhten Rate an Infektionen in der definitiven RCT/RT-Gruppe.

Auffällig war außerdem, dass in der definitiven RCT/RT-Gruppe signifikant häufiger eine Anämie auftrat. Wie bereits erwähnt, befanden sich in der definitiven RCT/RT-Gruppe vermehrt Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T4 / N3 / Stadium IV; $p < 0,05$). In der Literatur werden Anämie und Tumorhypoxie als unabhängige negative Prognosefaktoren beschrieben und die Anämie als möglicher Prädiktor für eine Tumorhypoxie genannt (Nordström et al. 2005, Daly et al. 2003, Becker et al. 2000). Vermutet wird, dass die Tumorhypoxie mit einem aggressiven Tumorphänotyp assoziiert ist (Brizel et al. 1997), so dass das gehäufte Auftreten der Anämie in der definitiven RCT/RT-Gruppe ein Ausdruck eines aggressiven Verlaufs der prognostisch ungünstigen lokal fortgeschrittenen Tumoren sein könnte.

In der postoperativen RCT/RT-Gruppe wurde ein vermehrtes Auftreten einer Dermatitis und einer Dermatitis 2-4. Grades gesehen. In der Literatur wird das Auftreten einer Dermatitis sehr heterogen beschrieben. Es werden Raten zwischen 30% bis 99% für das Auftreten einer Dermatitis und von 2-30% für das Auftreten von Grad 3-4 Reaktionen angegeben. Ein gehäuftes Auftreten nach einer

vorangegangenen Operation wird nicht beschrieben (Tribius et al. 2009, Palazzi et al. 2008, Cooper et al. 2004, Adelstein et al. 2003, Forastiere et al. 2003, Suntharalingam et al. 2000, Taylor et al. 1994).

Jedoch fehlen Studien, die eine definitive RCT/RT mit einer postoperativen RCT/RT bezüglich des Auftretens von akuten Nebenwirkungen vergleichen, weshalb ein sinnvoller Literaturvergleich nicht möglich ist. Nur Palazzi et al. untersuchten in einer multivariaten Analyse den Einfluss einer vorangegangenen Operation auf das spätere Auftreten von Nebenwirkungen, eine Operation verstärkte jedoch nicht das Auftreten einer Dermatitis (Palazzi et al. 2008). Die Ursache für ein vermehrtes Auftreten einer Dermatitis in der postoperativen Situation könnte mit der vorangegangenen Operation und Neck dissection in Verbindung gebracht werden, welche durch eine dadurch bedingte Wunde und eventuell auftretende Wundheilungsstörungen womöglich das Auftreten einer Dermatitis begünstigen könnte.

4.4 Chronische Toxizität

In vielen Studien wird leider zu den chronischen Toxizitäten keine Aussage getroffen, so dass aktuell keine endgültige Aussage gemacht werden kann, ob die erhöhte Akuttoxizität eine erhöhte Spättoxizität nach sich zieht.

Calais et al. berichteten mit 14% vs. 9% über gering mehr Grad 3-4 Nebenwirkungen im RCT-Arm im Vergleich zur alleinigen RT nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Calais et al. 1999). Nach 5 Jahren berichtete die gleiche Studie von einer Rate von Grad 3-4 Toxizitäten von 56% vs. 30% (RCT vs. RT, p= nicht signifikant) (Denis et al. 2004). Ebenso berichteten Wendt et al. von einer nur leicht erhöhten Rate an Spättoxizität (10% vs. 6,4%, RCT vs. RT, p= nicht signifikant) (Wendt et al. 1998).

Im ausgewerteten Kollektiv zeigten sich bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss noch signifikant häufiger Grad 3-4 Nebenwirkungen in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe. Dabei wurde häufiger eine Grad 3 Gewichtsabnahme in der RCT-Gruppe gesehen.

1 bis 3 Jahre und mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss zeigte die RCT-Gruppe außerdem überraschend häufiger eine Heiserkeit/Stimmbandödem. In der Literatur wird ein erhöhtes Risiko für ein persistierendes Ödem im Kehlkopfbereich eher nach einer vorangegangenen Operation, bei einem bereits vorbestehendem Ödem und bei ausgedehnter Zerstörung des Knorpelskeletts durch den Tumor beschrieben. Die zusätzliche Chemotherapiegabe soll die Rate dabei nicht erhöhen (Giro et al. 2009).

Mehr als ein Jahr nach Therapieabschluss zeigten sich demzufolge kaum signifikante Unterschiede mehr zwischen der RCT-Gruppe und der RT-Gruppe, so dass die Nebenwirkungen der RCT noch bis

zu einem Jahr verstärkt waren, später hatte jedoch die vorangegangene Applikation einer Chemotherapie keinen Einfluss mehr auf die Spättoxizität. Somit kann man sagen, dass sich durch den Einsatz der Chemotherapie zwar die Akuttoxizitäten verstärkten und in einigen Fällen auch zur Dosisreduktion und zum Abbruch der Chemotherapie zwangen, jedoch zog dies keine erhöhte Rate an Spättoxizität nach sich. Bedenkt man, dass der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie mit einem Vorteil im Gesamtüberleben zumindest sicher in definitiven Situation verbunden war, scheint der Einsatz einer Chemotherapie somit unter intensiver Supportivtherapie zur Verminderung der Akuttoxizitäten, bei nicht erhöhter Spättoxizität als sehr sinnvoll.

Beim Vergleich der postoperativen RCT/RT-Gruppe mit der definitiven RCT/RT-Gruppe zeigten sich Unterschiede ebenfalls vor allem bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss.

So wurden signifikant mehr Unterhautfibrosen in der postoperativen RCT/RT-Gruppe bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss beobachtet. Hirota et al. untersuchten den Einfluss mehrerer Faktoren auf die Entwicklung einer Grad 2-3 oder Grad 3 Fibrose in einer univariaten Analyse. Sie beschrieben eine vorangegangene Neck dissection als ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Grad 2-3 Fibrose (Hirota et al. 2002). Ein Studie von Airoldi et al., welche eine Operation + RT mit einer definitiven RCT bezüglich des Auftretens funktioneller Beschwerden verglich, beschreibt für die Gruppe mit Operation ebenfalls ein vermehrtes Auftreten einer subkutanen Fibrosierung (Airoldi et al. 2010). Wratten et al. verglichen eine postoperative (akzeleriert fraktioniert) Radiotherapie mit einer definitiven Radiotherapie und beschreiben ebenfalls signifikant mehr Unterhautfibrosen in der postoperativen Therapiegruppe. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit der Induktion des TGF-beta und der Entwicklung einer subkutanen Fibrose. TGF-beta ist mit der Entwicklung einer Fibrose assoziiert und wird sowohl durch eine Operation als auch Radiotherapie induziert. Möglicherweise zeigt sich ein additiver Effekt in der Kombination der Operation mit der Radiotherapie (Wratten et al. 2002). Mit 57% vs. 38% 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss ($p=0,06$) und 48% vs. 27% mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss war auch später noch eine erhöhte Rate an Unterhautfibrosen in der postoperativen RCT/RT-Gruppe zu sehen. Der Unterschied war jedoch auf Grund der kleiner werdenden Fallzahlen nicht signifikant.

Auch bis zu einem Jahr und bis 3 Jahre nach Therapieabschluss zeigte sich in der Auswertung für die postoperative RCT/RT-Gruppe noch signifikant häufiger eine Dermatitis. Somit wurde bei der Gruppe der operierten Patienten ein verstärkender Effekt einer Operation auf die strahlentherapiebedingte Nebenwirkung Dermatitis beobachtet. Sicherlich ist hier der Zusammenhang mit einer vorangegangenen akuten Dermatitis während der Therapie zu sehen, die offensichtlich später zu einem vermehrten Auftreten einer chronischen Dermatitis führte. Außerdem ist wiederum der Zusammenhang mit der vorangegangenen Operation und Neck dissection zu sehen. Mit 53% vs. 33% mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss war auch später die Rate an Dermatitis in der

postoperativen RCT/RT-Gruppe erhöht. Der Unterschied war jedoch auf Grund der kleiner werdenden Fallzahlen nicht signifikant.

Des Weiteren zeigte die Auswertung sowohl bei den akuten Nebenwirkungen als auch bei den chronischen Folgen bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss ein vermehrtes Auftreten eines submentalalen Ödems in der postoperativen RCT/RT-Gruppe und in beiden Zeiträumen vermehrt Grad 3-4 Ödeme im Vergleich mit der definitiven RCT/RT. Zervikale Lymphödeme sind Folge kombinierter Effekte der Operation und Radiotherapie. Ursache ist zum einen die Durchtrennung der Lymphbahnen und die Entfernung funktionstüchtiger, gesunder Lymphknoten bei der Operation, zum anderen die Obstruktion von Lymphbahnen wahrscheinlich durch eine obliterative Lymphangitis bedingt durch die Bestrahlung. Epidemiologische Studien zum Auftreten sind rar (Murphy et al. 2007, Rockson 2001, Withey et al. 2001). Da Lymphödeme sowohl durch die Radiotherapie als auch Operation verursacht werden können, scheint bei einem kombinierten Vorgehen ein additiver Effekt durchaus möglich. Mehr als ein Jahr nach Therapieabschluss zeigte sich kein Unterschied mehr.

Bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss traten in der definitiven RCT/RT-Gruppe noch signifikant häufiger Schmerzen auf im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe. Auch hier sei auf das vermehrte Vorkommen von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren in dieser Therapiegruppe hingewiesen, welche durch infiltrierendes Wachstum auch Schmerzen verursachen. Außerdem fiel auf, dass vor allem die Patienten vermehrt Schmerzen hatten, die auch bereits als Erstsymptomatik Schmerzen angaben. Somit waren die Schmerzen weniger therapiebedingt, sondern eher Ausdruck des fortgeschrittenen Tumorleidens. In den darauffolgenden Beobachtungszeiträumen zeigte sich kein Unterschied mehr.

Außerdem zeigte die definitive RCT/RT-Gruppe 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss signifikant häufiger eine Heiserkeit/Stimmbandödem. Diese Nebenwirkung wird in der Literatur eher der postoperativen RCT/RT-Gruppe zugeschrieben. Ein erhöhtes Risiko für eine persistierende Heiserkeit zeigt sich aber auch bei einer ausgedehnten Zerstörung des Knorpelskeletts, was sich wiederum durch das vermehrte Vorkommen von lokal fortgeschrittenen Tumoren in der definitiven RCT/RT-Gruppe erklären lassen würde. Auch mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss war die Heiserkeit/Stimmbandödem in der definitiven RCT/RT-Gruppe mit 33% vs. 23% häufiger zu sehen, jedoch nicht signifikant (Giro et al. 2009).

4.5 Fragebogen

Von den insgesamt 137 versendeten Fragebögen wurden 84 von den Patienten beantwortet und zurückgesendet. Die Rücklaufquote betrug demzufolge 61,3%. Dies ist als relativ gutes Rücklaufresultat zu betrachten. Befragt wurden alle lebenden Patienten, auch diejenigen die sich der

bisherigen Nachsorge entzogen, um auch die Patienten zu erfassen, die wegen eines schlechten Allgemeinzustandes oder möglicherweise Terminalstadiums der Nachsorgesprechstunde fern blieben und um damit die Stichprobe repräsentativ zu halten.

Die Geschlechtsverteilung, das mittlere Alter sowie das am häufigsten vertretene Tumorstadium IVA des Fragebogenkollektivs waren ähnlich der Verteilung des retrospektiv ausgewerteten Kollektivs. Patienten mit einem Mundhöhlen/Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom waren ebenso ähnlich häufig vertreten. Larynxkarzinompatienten waren im Fragebogenkollektiv etwas häufiger zu sehen und Mehretagentumoren etwas seltener, was mit den besseren bzw. schlechteren Überlebensraten dieser Tumorentitäten erklärt werden kann. Ebenso wie im retrospektiv ausgewerteten Kollektiv erhielt der überwiegende Teil der Befragten mit ursprünglicher Chemotherapie Cisplatin+5-FU als Chemotherapie sowie eine konventionell fraktionierte Bestrahlung.

Damit kann das Fragebogenkollektiv insgesamt als repräsentativ betrachtet werden.

Die Anzahl der Patienten im Fragebogenkollektiv mit ursprünglicher definitiver RCT sowie postoperativer RCT oder RT war ausreichend hoch für eine statistische Auswertung. Lediglich die definitive RT-Gruppe war mit $n=4$ Patienten sehr klein und daher sind die Vergleiche mit dieser Therapiegruppe nur eingeschränkt verwertbar.

Mit Hilfe der Berechnung von Gütekriterien konnte für den vorliegenden Fragebogen eine gute Reliabilität und Validität berechnet werden und angepasst auf das untersuchte Kollektiv angewendet werden.

Im Fragenbogenkollektiv, welches im Mittel den Fragebogen 55 Monate nach Therapieabschluss erhielt, zeigte sich für den Fragenkomplex therapiebedingte Beschwerden ein signifikant häufigeres Auftreten von therapiebedingten Beschwerden in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe.

So zeigten die Patienten der RCT-Gruppe (definitive und postoperative) im Vergleich mit der RT-Gruppe (definitive und postoperative) häufiger eine Mundtrockenheit sowie erheblich bis starke Mundtrockenheit, Geschmacksstörung, Unterhautfibrose und Schmerzen. Im Einzelvergleich zeigten die Patienten der definitiven RCT-Gruppe im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe häufiger eine erheblich bis starke Mundtrockenheit, Geschmacksempfindungsstörungen und Schmerzen.

Einige Studien in denen eine definitive RCT vs. postoperative RT bezüglich der Lebensqualität mit Hilfe einer Fragenbogenauswertung verglichen wurde, zeigten in den Studien von Hanna et al., Trivedi et al., Boscolo-Rizzo et al. und Airoldi et al. ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten einer Mundtrockenheit in der definitiven RCT-Gruppe. In der Studie von Airoldi et al. berichteten die Patienten der definitiven RCT-Gruppe ebenfalls häufiger über Geschmacksempfindungsstörungen

(Airoldi et al. 2010, Boscolo-Rizzo et al. 2009, Trivedi et al. 2008, Hanna et al. 2004b). Die in diesem Zusammenhang auftretende verminderte Speichelproduktion könnte dabei mit einer der Ursachen für die Geschmacksempfindungsstörungen sein (Budach et al. 2009).

Bezüglich eines vermehrten Auftretens einer Mundtrockenheit bei kombinierter RCT weichen die Angaben in der Literatur voneinander ab. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass eine zusätzliche Chemotherapieapplikation zur Radiotherapie die radiotherapieinduzierte Beeinträchtigung der Speicheldrüsen verschlechtern kann (Kosuda et al. 1999). Diesbezüglich zeigte die Studie von Hey et al. eindeutig eine höhere Rate an Speicheldrüsenbeeinträchtigung nach simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (Hey et al. 2009). Auch die vorliegende retrospektive Auswertung zeigte mit 65% (RCT) vs. 56% (RT) nach mehr als 3 Jahren zumindest einen ähnlichen Trend.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Patienten der vorliegenden Auswertung mit Hilfe der 2D- bzw. 3D-geplanten Radiotherapietechnik bestrahlt wurden. Heute wird meist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingesetzt. Dies ermöglicht eine bessere Schonung der Speicheldrüsen und damit Reduktion der radiotherapieinduzierten Beeinträchtigung der Speicheldrüsen (Eisbruch 2009, Lin et al. 2003).

Ein gehäuftes Auftreten von Schmerzen in der definitiven RCT-Gruppe wird ebenfalls in der Studie von LoTempio et al. beschrieben. Hanna et al. und Boscolo-Rizzo et al. sahen dies wiederum häufiger in der postoperativen RT-Gruppe (Boscolo-Rizzo et al. 2009, LoTempio et al. 2005, Hanna et al. 2004b). Ebenso berichteten die Patienten der postoperativen RCT-Gruppe im Fragebogenkollektiv häufiger über erheblich-starke Schmerzen im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe. Somit scheint das gehäufte Auftreten von Schmerzen mit der vorangegangenen Chemotherapie-Applikation in Zusammenhang zu stehen oder zumindest mit anderen schmerzverursachenden Nebenwirkungen bedingt durch die Chemotherapie.

Des Weiteren zeigten die Patienten der postoperativen RCT-Gruppe im Vergleich mit sowohl der postoperativen RT als auch definitiven RT ein gehäuftes Auftreten einer Unterhautfibrose. In der vorliegenden retrospektiven Auswertung zeigte sich eine Unterhautfibrose häufiger in der gesamten postoperativen RCT/RT-Gruppe im Vergleich zur definitiven RCT/RT. Somit scheint sowohl eine Operation als auch eine Chemotherapie einen verstärkenden Effekt auf die strahlentherapiebedingte Nebenwirkung Unterhautfibrose zu haben. Beide Faktoren zusammen scheinen außerdem die Fibrosierung noch weiter zu verstärken. Mit 51% (RCT) vs. 35% (RT) ($p= ns$) war retrospektiv nach mehr als 3 Jahren ebenso ein Trend zu einem vermehrten Auftreten in der RCT-Gruppe zu sehen.

Für den Fragenkomplex Dysphagie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, jedoch wurden Unterschiede bei der Auswertung der Einzelfragen gesehen. So wurden in der definitiven und postoperativen RCT-Gruppe häufiger erheblich bis starke Schluckbeschwerden gesehen im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe. Außerdem war die definitive RCT-Gruppe im Mittel nach 55 Monaten noch häufiger auf eine ergänzende PEG-Ernährung angewiesen.

Somit waren insgesamt die Schluckbeschwerden häufiger in der Gruppe der Patienten zu sehen, die eine Chemotherapie erhielt. Auch der Vergleich RCT-Gruppe (definitive und postoperative) vs. RT-Gruppe (definitive und postoperative) zeigte häufiger Schluckbeschwerden in der RCT-Gruppe. Auch die retrospektive Auswertung zeigte für die RCT-Gruppe häufiger eine Dysphagie als akute Nebenwirkung, später wurde sie jedoch objektiv durch die Ärzte nicht häufiger als Nebenwirkung dokumentiert. Damit war die Dysphagie auch im Mittel nach 55 Monaten in der RCT-Gruppe noch verstärkt und subjektiv belastend für die Patienten. Ebenso war mit 52,4% vs. 35,3% ($p =$ nicht signifikant) ein Trend zu einer erheblich bis starken Einschränkung der Gleitfähigkeit der Nahrung in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe zu sehen. Dies deckt sich mit der Annahme, dass die Fibrose der Speiseröhre die strukturelle Funktion der Speiseröhre hindert sowie den Durchmesser einengt (Lazarus 2009, Lewin et al. 1998) und damit die Ursache der Beschwerden ist und durch die vorangegangene Chemotherapie verstärkt wurde.

Auch Caudell et al. sahen eine erhöhte Rate an Langzeit-Dysphagie bei zusätzlicher Applikation einer Chemotherapie zur definitiven Radiotherapie (Caudell et al. 2009). Forastiere et al. hingegen sahen 2 Jahre nach Therapieabschluss keinen Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit postoperativer RT vs. definitiver simultaner RCT oder sequentieller RCT (Forastiere et al. 2003).

In diesem Zusammenhang ist auch in die Betrachtung mit einzubeziehen, dass in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock die Patienten bei geplanter Radiochemotherapie bereits zu Therapiebeginn prophylaktisch eine PEG erhielten. Nach Therapieabschluss gab es keine festen Vorgaben für die zeitgerechte Entfernung der PEG, so dass auf die Liegedauer nicht ausreichend geachtet wurde und den Patienten möglicherweise länger als notwendig die PEG nicht entfernt wurde. Eine nicht-randomisierte Studie, welche nasogastrale Sonden mit PEG-Sonden bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verglich, zeigte für die Patienten mit PEG-Sonde eine längere Liegedauer, persistierende Dysphagie und nötige Dilatationen (Mekhail et al. 2001). Somit motivierte der Diskomfort der nasogastralen Sonde die Patienten eher zur oralen Nahrungsaufnahme und Training der Schluckmuskulatur, was eine geringere Langzeitdysphagie zur Folge hatte. Patienten mit PEG hingegen ernährten sich länger über die PEG und trainierten daher nicht frühzeitig die Schluckmuskulatur, was mit einer Atrophie und persistierenden

Langzeitdysphagie assoziiert war (Locher et al. 2011). Daher wird die prophylaktische Anlage einer PEG in der Literatur kontrovers diskutiert.

Außerdem ist zu beachten, dass die Patienten der vorliegenden Auswertung mit Hilfe der 2D- bzw. 3D-geplanten Radiotherapietechnik bestrahlt wurden. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Dysphagie mit der Dosisbelastung an schluckrelevanten Strukturen, vor allem den Mm. constrictores pharyngis sowie des supraglottischen und glottischen Larynx, assoziiert ist (Dietzsch et al. 2011). In den verwendeten Techniken der vorliegenden Auswertung war die mittlere Dosisbelastung dieser Strukturen über 60 Gy, so dass hier auch ein Zusammenhang für die hohe Dysphagierate gesehen werden kann. Van der Laan et al. konnten mit der Schonung der schluckrelevanten Strukturen mit Hilfe der IMRT eine Reduktion der Dysphagie Grad 2-4 (RTOG) um 9% erreichen (Van der Laan et al. 2011). Somit wird die Dysphagie nach Radiochemotherapie durch mehrere Faktoren beeinflusst, durch die Chemotherapie und Radiotherapietechnik ebenso wie durch die Verwendung einer PEG.

Für den Fragenkomplex Stimme/Sprechen ergab sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Demzufolge bestanden im Mittel 55 Monate nach Therapieende kaum Unterschiede zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich der subjektiven Zufriedenheit der Patienten bezüglich der Stimme. Sowohl die Gruppe der definitiv als auch der postoperativ behandelten Patienten gab Probleme an. So berichtete die definitive RCT/RT im paarweise Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe häufiger über eine erheblich bis starke Heiserkeit. Die postoperative RCT/RT-Gruppe berichtete hingegen über eine signifikant häufigere Nutzung einer Sprechhilfe im Vergleich mit der definitiven RCT/RT-Gruppe. In diesem Zusammenhang gaben sie mit 64% vs. 41% ($p=0,08$) auch häufiger an in Gesprächen falsch verstanden zu werden. Zudem zeigte die postoperative RCT auch signifikant häufiger eine erheblich-starke Heiserkeit und Anstrengung beim Sprechen im Vergleich mit der postoperativen RT. Damit scheint die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie zur Radiotherapie die Heiserkeit noch zusätzlich zu verstärken. Dies zeigte sich auch in der retrospektiven Auswertung, wo die Heiserkeit/Stimmbandödem ab einem Jahr nach Therapieabschluss häufiger in der RCT-Gruppe gesehen wurde.

Somit führte eine definitive Therapie zwar zu einer besseren Verständlichkeit und damit Kommunikation in Gesprächen, jedoch fühlten sich die Patienten durch die Heiserkeit eingeschränkt und empfanden in diesem Zusammenhang mit fast 68% das Sprechen genauso häufig als anstrengend wie die operierten Patienten mit 67%. Als Ursache für die gestörte Qualität der Stimme nach einer Radiotherapie im Larynx wird die entstehende Trockenheit der Mucosa, Muskelatrophie, Erythem und Fibrose gesehen (Lazarus 2009). Ein erhöhtes Risiko für eine persistierende Heiserkeit zeigt sich aber auch bei einer ausgedehnten Zerstörung des Knorpelskeletts, wo wieder der Zusammenhang zu den vermehrt in der definitiven RCT/RT-Gruppe vorkommenden lokal fortgeschrittenen Tumoren zu sehen ist. Außerdem fiel auf, dass die Patienten die als Erstsymptomatik eine Heiserkeit aufwiesen,

über alle Zeiträume hinweg seltener eine normale Stimmbildung zeigten, so dass beide Faktoren möglicherweise die Heiserkeit zumindest mitbedingten.

Außerdem muss beachtet werden, dass im Erfassungszeitraum im Rahmen der Radiotherapietechnik keine konsequente Schonung des gesamten Kehlkopfes durchgeführt wurde und auch hier der Zusammenhang für die persistierende Heiserkeit vermutet werden kann.

Die retrospektive Auswertung und damit objektiv durch die Ärzte dokumentierte Auswirkung der Therapie auf die Stimmbildung zeigte wie für das Fragebogenkollektiv, dass die postoperative RCT/RT-Gruppe über alle Zeiträume hinweg häufiger auf eine Ersatzstimme angewiesen war. Für die definitive RCT/RT-Gruppe war bis zu 3 Jahre nach Therapieabschluss häufiger eine normale Stimmbildung und damit ein Vorteil zu sehen, danach war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant, bedingt durch die Zunahme der Entwicklung einer Heiserkeit, welche nach 1 bis 3 Jahren signifikant häufiger zu sehen war.

Auch Trivedi et al. sahen in ihrer Studie keinen Unterschied in der Qualität der Stimme zwischen der definitiven RCT- und postoperativen RT-Gruppe. Sie berichteten jedoch über eine signifikant eingeschränkte Fähigkeit der Kommunikation mit anderen in der postoperativen RT-Gruppe, dies berichteten auch Fung et al. in ihrer Studie (Trivedi et al. 2008, Fung et al. 2005). Auch im ausgewerteten Fragebogenkollektiv berichteten die operierten Patienten häufiger darüber, in Gesprächen falsch verstanden zu werden ($p=0,08$). Auch andere Studien sahen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Stimmbildung zwischen der definitiven RCT und postoperativen RT (Boscolo-Rizzo et al. 2009, Fung et al. 2005, Hanna et al. 2004b, Forastiere et al. 2003).

Für die Fragenkomplexe körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit sowie körperliche und psychische Beschwerden ergaben sich keine relevanten signifikanten Unterschiede. Diverse Studien zeigten ebenso keinen Unterschied für diese Komplexe (Trivedi et al. 2008, Hanna et al. 2004b).

4.6 Überleben

Definitive RCT/RT vs. postoperative RCT/RT

Frühe Stadien der Kopf-Hals-Tumoren sind in Deutschland bevorzugt Domäne der Chirurgie. Ist eine Operation nicht sinnvoll (Alter, Komorbiditäten) oder wegen eines fortgeschrittenen Tumors nicht ohne wesentliche postoperative Mutilitätsstörung möglich, kommt meist erst eine definitive organerhaltende Radiochemotherapie in Betracht. Damit ist die Prognose dieses Patientengutes bereits zu Therapiebeginn deutlich schlechter als des vorselektierten operierten Patientengutes (Semrau et al. 2007). So wies in der vorliegenden Auswertung die Gruppe der definitiven RCT/RT

auch vermehrt Patienten mit einem prognostisch ungünstigen MET, Tumor der T4- und N3-Kategorie und somit im Stadium IVB sowie einen KPS gleich oder kleiner 80% auf. Damit war die Prognose schon zu Beginn deutlich schlechter. So zeigte auch in der Überlebensanalyse die definitive RCT und definitive RT im jeweils paarweise Vergleich mit der postoperativen RCT und postoperativen RT signifikant schlechtere 5- Jahresgesamt-, krankheitsspezifische und progressionsfreie Überlebensraten. Eine Analyse aufgetrennt nach Tumorstadien zeigte hingegen, dass in den Tumorstadien II und III die definitive Radiochemotherapie sowohl der postoperativen Radio- als auch Radiochemotherapie gleichwertig war und sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte. Lediglich im Tumorstadium IV war die definitive Radiochemotherapie den anderen beiden Therapieformen signifikant unterlegen.

Eine Studie von Soo et al., welche eine definitive RCT mit einer adjuvanten RT verglich, zeigte ebenfalls mit 40% vs. 50% (definitive RCT vs. adjuvante RT) höhere 3-Jahresüberlebensraten für die adjuvante RT, jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenso nicht signifikant unterschied sich die progressionsfreie Überlebensrate mit 43% vs. 54% (definitive RCT vs. adjuvante RT) nach 3 Jahren (Soo et al. 2005). Mit 35,2% war die 3-Jahresüberlebensrate und mit 35,9% die 3-Jahresprogressionsfreie Überlebensrate in der definitiven RCT-Gruppe im ausgewerteten Kollektiv ähnlich. Die 3-Jahresüberlebensrate und progressionsfreie Überlebensrate für die postoperative RT mit 65,3% bzw. 64,8% war aber wesentlich höher, was daran liegen mag, dass die postoperative Therapiegruppe im ausgewerteten Kollektiv signifikant mehr Patienten mit Tumoren in einer N0-Kategorie und Tumorstadium III enthielten. In der Studie von Soo et al. hingegen waren die Tumorcharakteristika in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Die definitive RCT enthielt sogar mehr Tumoren der N1-Kategorie und die adjuvante RT-Gruppe mehr der N2- und 3-Kategorie (p nicht beurteilbar). Somit ist ein Vergleich nur bedingt möglich, da die Tumorcharakteristika in dieser Auswertung ungleich verteilt waren.

Die matched-pair-Analyse von Rades et al. zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der lokoregionären Kontrolle, im metastasenfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben beim Vergleich der definitiven RCT mit einer Operation+Radio(chemo)therapie. Auch in dieser Studie waren die Tumorcharakteristika gleich verteilt (Rades et al. 2011).

Eine retrospektive Studie von Fortin et al., welche ebenfalls eine simultane RCT mit einer postoperativen RT verglich, zeigte hingegen ein signifikant längeres 2-Jahresprogressionsfreies Überleben für die simultane RCT-Gruppe, jedoch war das Gesamtüberleben nicht signifikant länger. Die Fernmetastasierungsrate unterschied sich nach 2 Jahren ebenso wie in der vorliegenden Analyse nicht signifikant in beiden Gruppen (Fortin et al. 2008).

Studien die eine definitive RCT mit einer postoperativen RCT vergleichen sind insgesamt rar und somit ein sinnvoller Vergleich nur eingeschränkt möglich. Erst weitere prospektive Studien könnten eine Aussage darüber treffen, ob womöglich eine definitive RCT einer postoperativen RCT überlegen oder zumindest gleichwertig ist, bei vergleichbaren Tumorcharakteristika. Prospektive Studien, welche eine definitive mit einer postoperativen Radiochemotherapie vergleichen, fehlen bis jetzt.

Postoperative RCT vs. postoperative RT

Mit 55,9% vs. 50% zeigte die postoperative RCT zwar eine gering bessere 5-Jahresüberlebensrate als die postoperative RT-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch im krankheitsspezifischen sowie progressionsfreien Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, so dass die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie in der postoperativen Situation in der Auswertung keine Verbesserung der Überlebensrate zeigte. Auch für das lokal- und lymphknotenrezidivfreie Überleben wurde kein Vorteil für die RCT-Gruppe in der postoperativen Situation gesehen.

Mittlerweile sind 3 Phase III – Studien publiziert, welche eine adjuvante RCT mit einer adjuvanten RT vergleichen, die EORTC 22931 (Bernier et al. 2004), RTOG 9501 (Cooper et al. 2004) und ARO 96-3 (Fietkau et al. 2006).

Für die 5-Jahresüberlebensraten werden Werte zwischen 53% bis 58% (postoperative RCT) und 40% bis 49% (postoperative RT) angegeben. Somit decken sie sich mit den Werten der vorliegenden Auswertung. Dabei war wie in der vorliegenden Auswertung in der RTOG 9501- und ARO 96-3-Studie das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängert. Nur die EORTC 22931 zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben für die adjuvante RCT. Das progressionsfreie Überleben war in der EORTC 22931 Studie signifikant höher in der adjuvanten RCT-Gruppe, die Studie von Fietkau et al. zeigte ebenfalls einen Vorteil für die RCT-Gruppe ebenso die RTOG-9501 Studie. Im ausgewerteten Patientenkollektiv zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nach 5 Jahren, da es in der postoperativen RT-Gruppe wesentlich höher war, als in den Studien beschrieben. Dies mag daran liegen, dass die postoperative RT-Gruppe im Vergleich mit der postoperativen RCT-Gruppe signifikant häufiger Tumoren im Stadium III (intermediäres Risiko) und seltener im Stadium IV (hohes Risiko) enthielt und damit eine bessere Prognose aufwies.

Auch für das lokal- und lymphknotenrezidivfreie Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wobei sich für die RCT-Gruppe mit 86,3% vs. 80,5% für die RT-Gruppe ein Trend zu einem höheren lokalrezidivfreien Überleben zeigte. In den Studien werden lokoregionäre Kontrollraten von 82% bis 88,6% für die postoperative RCT und 69% bis 72,2% nach 5 Jahren für die postoperative RT angegeben, in allen 3 Studien waren die Unterschiede signifikant. Damit sind sie für

die RCT ähnlich den Werten dieser Auswertung. Die Werte der postoperativen RT-Gruppe waren in dieser Auswertung wiederum höher, weshalb sich kein Vorteil für die postoperative RCT zeigte (Fietkau et al. 2006, Cooper et al. 2004, Bernier et al. 2004).

Somit zeigte sich in der vorliegenden Auswertung kein Vorteil durch die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie in der postoperativen Situation. Die in der Literatur beschriebene höhere Rate an lokoregionärer Kontrolle zeigte sich nur angedeutet, was an den besseren Kontrollraten und damit progressionsfreien Überleben der RT-Gruppe lag. Die Ursache dafür kann in dem vermehrten Vorkommen von Stadium III-Tumoren in der RT-Gruppe und damit ungleicher Verteilung der Tumorcharakteristika im ausgewerteten Patientenkollektiv gesehen werden. Auch ist zu beachten, dass alle 3 genannten Studien unterschiedliche Einschlusskriterien zeigten und somit Vergleiche immer nur bedingt möglich sind. So weist zum Beispiel die RTOG-Studie mehr Tumoren der N2- bis N3-Kategorie auf, die EORTC-Studie wiederum weniger oropharyngeale Tumoren und mehr Hyopharynxkarzinome (Bernier et al. 2004, Cooper et al. 2004).

Eine Metaanalyse von Bernier et al. zeigte außerdem nur für die Risikofaktoren R1–Resektion und kapselüberschreitendes Lymphknotenwachstum einen Vorteil für eine Chemotherapie in der postoperativen Situation (Bernier et al. 2005).

Definitive RCT vs. definitive RT

Für den Vergleich definitive RCT vs. definitive RT zeigten sich in der vorliegenden Auswertung für beide Therapiegruppen zwar ähnliche 5–Jahresgesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten, jedoch war das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben signifikant länger bei zusätzlicher Applikation einer Chemotherapie in der definitiven Situation. Dies zeigte sich deutlich in dem medianen Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben mit 23 bzw. 32 Monaten für die definitive RCT vs. 10 bzw. 12 Monaten für die definitive RT. Für das progressionsfreie, lokal- und lymphknotenrezidivfreie Überleben wurde kein signifikanter Unterschied gesehen.

Auch die Metaanalyse von Pignon et al. zeigte für die simultane Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil, unabhängig davon ob in der postoperativen oder definitiven Situation (Pignon et al. 2009).

Zwei randomisierte multizentrische Studien mit großer Patientenzahl zeigten ebenfalls signifikant bessere Gesamtüberlebensraten bei zusätzlicher Applikation einer Chemotherapie in der definitiven Situation (Denis et al. 2004, Adelstein et al. 2003). So zeigte die französische Gortec-Studie eine Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 22,4% (RCT) vs. 15,8% (RT) ($p=0,05$) und damit ähnliche Raten wie in dieser Auswertung. Adelstein et al. gaben nach 3 Jahren für definitive RCT-Gruppe

ebenso signifikant längere Gesamtüberlebensraten an. Jeremic et al., welche in ihrer Studie eine alleinige RT mit einer kombinierten RCT mit niedrig-dosiertem Cisplatin oder Carboplatin verglichen, berichteten ebenso signifikant längere 5-Jahresüberlebensraten für die RCT-Gruppen. Adelstein et al. sahen nach 3 Jahren ebenso ein signifikant längeres krankheitsspezifischen Überleben in der RCT-Gruppe.

Denis et al. sahen außerdem ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und lokoregionäre Kontrollraten in der definitiven RCT-Gruppe. Im ausgewerteten Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Jeremic et al. beschreiben eine signifikant längere lokalrezidivfreie Zeit für die beiden RCT-Gruppen mit Cisplatin bzw. Carboplatin. Für das lymphknotenrezidivfreie Überleben sahen sie keinen signifikanten Unterschied.

Somit kann abschließend gesagt werden, dass die zusätzliche Applikation einer Platin-haltigen Chemotherapie in der definitiven Situation sinnvoll ist, da sie das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben und wie in der Literatur überwiegend beschrieben, die lokoregionäre Kontrolle signifikant verbesserte (Denis et al. 2004, Adelstein et al. 2003, Jeremic et al. 1997).

Chemotherapie-Schemata

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Auswertung kein signifikanter Unterschied für die Schemata Cisplatin+5-FU, Cisplatin mono und Carboplatin+5-FU. Auch Cisplatin+Paclitaxel war nur der Kombination Cisplatin+5-FU unterlegen. Im progressionsfreien Überleben waren die genannten vier Kombinationen einander gleichwertig. Betrachtet man die 5-Jahresüberlebensraten genauer, zeigte sich jedoch ein nicht signifikant besserer Trend für die Kombinationen Cisplatin mono und Cisplatin+5FU mit 55,6% bzw. 49,3% vs. 36,7% (4-Jahresüberleben) für Carboplatin+5FU und 15,4% für Cisplatin+Paclitaxel.

Im fernmetastasierungsfreien Überleben waren die Cisplatin-haltigen Schemata (Cisplatin+5 FU, Cisplatin mono, Cisplatin+Paclitaxel) gleichwertig. Die Carboplatin-haltigen Chemotherapie-Schemata (Carboplatin mono, Carboplatin+5FU, Carboplatin+Paclitaxel) waren alle der Kombination Cisplatin+5-FU signifikant unterlegen.

Pignon et al. sahen in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten Überlebensvorteil einer Polychemotherapie im Vergleich zu einer Monochemotherapie. Auch die vorliegende Auswertung zeigte keine Unterlegenheit für Cisplatin mono im Vergleich mit den anderen Schemata. Carboplatin mono war jedoch im Gesamtüberleben den Schemata Cisplatin/Carboplatin+5-FU und Cisplatin mono signifikant unterlegen. Die Metanalyse von Pignon et al. schloss jedoch auch nur zwei Studien mit Carboplatin mono ein. Eine Meta-Analyse zum Vergleich Cisplatin vs. Carboplatin zeigte für die

Kopf-Hals-Tumoren ebenso eine Überlegenheit für Cisplatin im Ansprechen und Überleben (Go et al. 1999). Auch sahen Pignon et al. ebenso keinen Unterschied zwischen den Schemata Cisplatin+5-FU und Carboplatin+5FU im Gesamtüberleben (Pignon et al. 2009). Tribius et al. verglichen in ihrer Studie die Chemotherapie-Schemata Cisplatin mono vs. Cisplatin+5-FU. Sie sahen ebenso keine signifikanten Unterschiede in der lokoregionären Kontrolle, im Gesamtüberleben sowie metastasenfreien Überleben. Cisplatin mono war zudem mit einer signifikant geringeren Akuttoxizität verbunden (Tribius et al. 2009).

Somit ist abschließend zu sagen, dass die vorliegende Auswertung ein ähnliches Outcome vor allem für die Schemata Cisplatin mono und Cisplatin+5-FU zeigte. Bei niedrigerer Toxizität kann damit Cisplatin mono bevorzugt werden. Auch Carboplatin+5FU bleibt eine sinnvolle Alternative bei Kontraindikation für Cisplatin, bei nicht signifikant schlechterem Outcome, jedoch einem Trend zu einem etwas schlechteren Outcome und signifikant schlechterem Outcome im fernmetastasierungsfreien Überleben im Vergleich mit Cisplatin+5FU. Auch die Kombination Cisplatin+Paclitaxel zeigte vergleichbare Ergebnisse für das progressions-, lokalrezidiv-, lymphknotenrezidiv- und fernmetastasierungsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben war jedoch schlechter. Damit stellt diese Kombination ebenso eine mögliche Wahl dar. Garden et al. verglichen in ihrer Studie mehrere Chemotherapie-Schemata miteinander, u.a. Cisplatin+5-FU vs. Cisplatin+Paclitaxel. Sie sahen mit 41,1% vs. 27,5% für die lokoregionäre Lokalrezidivrate nach 2 Jahren und 57,4% vs. 66,6% für das Gesamtüberleben nach 2 Jahren für die Kombination Cisplatin+Paclitaxel akzeptable Ergebnisse (Garden et al. 2004).

Die Chemotherapie-Schemata Carboplatin mono und Carboplatin+Paclitaxel zeigten hingegen enttäuschende Ergebnisse und können damit in der Anwendung nicht empfohlen werden. Wie bereits erwähnt, stellt bei Kontraindikation für Cisplatin die Kombination Carboplatin+5 FU eine mögliche Alternative dar. Prospektiv randomisierte Studien, welche unterschiedliche Chemotherapie-Schemata und eine Mono- vs. Polychemotherapie vergleichen, fehlen momentan noch.

Prognosefaktoren

Nachteilig auf das Gesamtüberleben wirkten sich in der univariaten Analyse die Tumorlokalisation MET, T4-Kategorie, N3-Kategorie, M1-Kategorie, Stadium IVB und C, G4-Tumor (außer im Vergleich G3), R2-Resektion (außer im Vergleich R1), KPS $\leq 80\%$, Radiotherapie- und Chemotherapieabbruch sowie eine Radiotherapiedauer von weniger als 42 Tagen aus. In der multivariaten Analyse bestätigten sich die Ergebnisse für die Prognosefaktoren T-4-Kategorie, den KPS $\leq 80\%$, die Tumorlokalisation MET und den Chemotherapieabbruch.

Der prognostische Einfluss der T- und N-Kategorie sowie des Tumor-Stadiums wurde auch in anderen Studien gesehen (Tribius et al. 2009, Chen et al. 2008, Lund et al. 1996) ebenso der prognostisch schlechte Einfluss der M1-Kategorie (Baatenburg et al. 2001). Rades et al. sahen ebenso in der univariaten Analyse ein besseres Outcome für Patienten mit R0-Resektion nach Operation und zusätzlich in der multivariaten Analyse einen Einfluss des Allgemeinzustandes auf das Gesamtüberleben (Rades et al. 2008). Sadat et al. sahen ebenso ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit einem KPS von 80-100% (Sadat et al. 2012). Taguchi et al. sahen außerdem einen Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überleben (Taguchi et al. 2009).

Fehleranalyse

Bei der vorliegenden Auswertung handelt es sich um eine retrospektive Analyse, was bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden muss. Bedingt durch eine nicht mögliche Randomisierung im Rahmen einer retrospektiven Auswertung war das Krankengut inhomogen.

Unter anderem handelt es sich um eine inhomogene Verteilung der Tumorcharakteristika in den einzelnen Therapieschemata. So war die Prognose der definitiven RCT/RT-Gruppe bereits zu Beginn schlechter, da sie deutlich schlechtere Tumor- und patientenspezifische Charakteristika aufwies als die vorselektierte postoperative RCT/RT-Gruppe.

Auch gestaltete sich die retrospektive Erhebung von Nebenwirkungen schwierig. Unter anderem waren in einigen Akten die Nebenwirkungen nicht nach den CTC-Kriterien graduiert und eine Einteilung musste rückschließend durch Angaben aus den Akten erfolgen. Außerdem war die Dokumentation der Nebenwirkungen in einigen Akten unvollständig. So wurde unter anderem häufig keine Aussage über den Zeitpunkt der PEG-Entfernung getroffen und zu den Nebenwirkungen Geschmacks- oder Geruchsstörungen häufig gar keine Aussage getroffen.

Des Weiteren entzogen sich einige Patienten der Nachsorge, so dass mögliche Nebenwirkungen, Rezidive und genaue Todesursachen nicht erfasst werden konnten.

Bezüglich der Fragebogenauswertung muss beachtet werden, dass die Gruppe der definitiven Radiotherapie mit 4 Patienten sehr klein war und Ergebnisse daher nur bedingt für diese Gruppe verwertbar. Außerdem unterschied sich die Nachbeobachtungszeit zwischen der RCT-Gruppe und RT-Gruppe geringfügig. Darüber hinaus erhielten die Patienten den Fragebogen einmalig unabhängig von der Zeit der Nachbeobachtung, so dass kein Vergleichsfragebogen für den Zeitpunkt vor Therapiebeginn und unmittelbar nach Therapieabschluss vorlag. Des Weiteren wurden nur die einzelnen Nebenwirkungen erfragt, jedoch keine Auswertung hinsichtlich der Lebensqualität vorgenommen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Auswertung wurde retrospektiv der Krankheitsverlauf von 269 Patienten untersucht, die wegen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2007 in Behandlung waren.

Ziel war es die Therapieergebnisse für die unterschiedlichen Therapieschemata zu ermitteln, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Akut- und Spättoxizitäten. Dabei wurde jeweils die Radiochemotherapie gegen die alleinige Radiotherapie und die definitive RCT/RT gegen die postoperative RCT/RT verglichen, vereinzelt wurde paarweise verglichen.

Neue Erkenntnisse zur subjektiv erlebten Toxizität sollte dabei ein eingesetzter Patientenfragebogen bringen.

Die Toxizität war mit signifikant mehr Grad 3-4 Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe akut und bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss im Vergleich mit der alleinigen Radiotherapiegruppe verstärkt. Dabei waren als akute Nebenwirkungen die Mukositis und Dysphagie verstärkt, außerdem die Chemotherapie-typischen Nebenwirkungen Zytopenie, Infektion, Elektrolytentgleisung, Gewichtsabnahme (bis 1 Jahr) und Kreatininanstieg. Nach mehr als einem Jahr war nur noch eine Heiserkeit/Stimmbandödem häufiger zu sehen.

Somit verstärkte sich durch den Einsatz einer Chemotherapie vor allem die Akuttoxizität, die Spättoxizität war nach einem Jahr objektiv nicht wesentlich verstärkt. Da der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie mit einem Vorteil im Gesamtüberleben in der definitiven Situation verbunden war und ein Abbruch einen negativen Prognosefaktor darstellte, ist der Einsatz einer Chemotherapie damit sehr sinnvoll.

Die definitive RCT/RT-Gruppe zeigte akut vermehrt Infektionen und Zytopenien, häufiger Schmerzen (nach 4 Monaten bis 1 Jahr) und vermehrt eine Heiserkeit/Stimmbandödem (nach 1 bis 3 Jahren) im Vergleich mit der postoperativen RCT/RT-Gruppe. Damit war die Akut- und Spättoxizität nur gering verstärkt.

Eine vorangegangene Operation führte zu einer signifikant verstärkten Dermatitis (bis 3 Jahre) und Unterhautfibrose (nach 4 bis 12 Monaten) im Vergleich mit der definitiven RCT/RT-Gruppe. Auch später zeigte sich weiterhin in der postoperativen RCT/RT-Gruppe ein Trend zu einer verstärkten Dermatitis und Unterhautfibrose. Darüber hinaus waren submentale Ödeme bis zu einem Jahr häufiger.

Die Rücklaufquote des Fragebogen betrug 61,3%. Die Zusammensetzung des Fragebogenkollektives war ähnlich dem des retrospektiv ausgewerteten Kollektives und die Stichprobe damit repräsentativ. Für den vorliegenden Fragebogen konnte eine gute Reliabilität und Validität berechnet werden.

Im Fragebogenkollektiv, welches im Mittel den Fragebogen 55 Monate nach Therapieabschluss erhielt, zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von therapiebedingten Beschwerden in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der alleinigen Radiotherapiegruppe.

Nach 55 Monaten war für die Patienten der definitiven RCT-Gruppe (vs. postoperative RT) noch subjektiv die Mundtrockenheit und in diesem Zusammenhang das Geschmacksempfinden sowie Schmerzen erheblich-stark belastend und durch die vorangegangene Chemotherapie-Applikation damit verstärkt. Retrospektiv zeigte sich dies für die Mundtrockenheit ebenfalls angedeutet. Ebenso berichteten die Patienten der postoperativen RCT-Gruppe (vs. postoperative RT) häufiger über erheblich-starke Schmerzen und Unterhautfibrose im Vergleich mit der postoperativen und definitiven RT-Gruppe. Damit wurde die Unterhautfibrose sowohl durch die Operation als auch zusätzliche Chemotherapie-Applikation verstärkt.

Ebenso traten noch häufiger erheblich-starke Schluckbeschwerden in der definitiven und postoperativen RCT-Gruppe im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe auf. Damit war die Dysphagie subjektiv auch noch im Mittel nach 55 Monaten in der RCT-Gruppe verstärkt, obwohl objektiv nur als akute Toxizität eine verstärkte Dysphagie dokumentiert wurde.

Bezüglich der Stimmbildung/Sprechen führte im Mittel nach 55 Monaten eine definitive RCT/RT zwar zu einer besseren Verständlichkeit und damit Kommunikation in Gesprächen, subjektiv jedoch fühlten sich die Patienten im Vergleich mit der postoperativen RT-Gruppe durch die erheblich-starke Heiserkeit eingeschränkt und empfanden in diesem Zusammenhang das Sprechen als genauso anstrengend wie die operierten Patienten. Die postoperative RCT/RT-Gruppe (vs. definitive RCT/RT) war hingegen häufiger auf eine Sprechhilfe bzw. Ersatzstimme angewiesen und gab in diesem Zusammenhang an, häufiger in Gesprächen falsch verstanden zu werden ($p=0,08$). Die retrospektive Auswertung bestätigte die Ergebnisse im Wesentlichen.

Zudem war in der postoperativen Situation bei vorangegangener Chemotherapieapplikation die Heiserkeit erheblich-stark verstärkt, so dass die Chemotherapie die radiotherapiebedingte Heiserkeit noch zusätzlich verstärkte. Auffällig war zudem, dass Patienten mit einer Heiserkeit als Erstsymptomatik über alle Zeiträume hinweg seltener eine normale Stimmbildung aufwiesen.

Für die Betrachtung der Überlebensraten und den Vergleich definitive RCT/RT- vs. postoperative RCT/RT-Gruppe muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Auswertung die Gruppe der definitiven RCT/RT signifikant mehr Patienten mit einem prognostisch ungünstigen Mehretagentumor (MET) aufwies sowie Tumoren der T4-, N3-Kategorie und Stadium IV sowie

KPS $\leq 80\%$. Damit war die Prognose schon zu Beginn deutlich schlechter. Auch in der Überlebensanalyse zeigte sowohl die definitive RCT als auch definitive RT im jeweils paarweise Vergleich mit der postoperativen RCT und postoperativen RT signifikant schlechtere Überlebensraten. Bei Vorliegen eines Tumorstadiums II oder III war die definitive RCT jedoch sowohl der postoperativen RCT als auch RT gleichwertig im Gesamtüberleben.

Die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie in der postoperativen Situation (postoperative RCT vs. postoperative RT) zeigte in der vorliegenden Auswertung entgegen den Ergebnissen aus 3 randomisierten Studien keine Verbesserung der Überlebensraten. In der Literatur wird häufig nur bei Vorliegen einer R1-Resektion und extrakapsulären Lymphknotenmetastasierung ein Vorteil gesehen.

In der definitiven Situation war die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie (definitive RCT vs. definitive RT) jedoch mit einem signifikant besseren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben assoziiert.

Für die einzelnen Chemotherapie-Schemata zeigte sich ein ähnliches Outcome vor allem für die Schemata Cisplatin mono und Cisplatin+5-FU. Bei niedrigerer Toxizität kann damit Cisplatin mono bevorzugt werden. Auch Carboplatin+5-FU zeigte sich als eine mögliche Alternative bei Kontraindikation für Cisplatin, bei einem jedoch signifikant schlechteren fernmetastasierungsfreien Überleben im Vergleich mit Cisplatin+5-FU. Auch die Kombination Cisplatin+Paclitaxel lieferte vergleichbare Ergebnisse, das Gesamtüberleben war jedoch schlechter. Damit stellt diese Kombination ebenso eine mögliche Wahl dar.

Nachteilig auf das Gesamtüberleben wirkten sich in der univariaten Analyse die Tumorlokalisation MET, T4-, N3- und M1-Kategorie, Stadium IVB/C, G 4-Tumor (außer Vergleich G3), R2–Resektion (außer Vergleich R1), KPS $\leq 80\%$, Radiotherapie- und Chemotherapieabbruch sowie eine Radiotherapiedauer von weniger als 42 Tagen aus. In der multivariaten Analyse bestätigte sich dies für die T4-Kategorie, den KPS $\leq 80\%$, die Tumorlokalisation MET und Chemotherapieabbruch.

Damit zeigt die Strahlentherapie insgesamt gute Ergebnisse bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Verbesserungswürdig bleibt die Reduzierung der Fernmetastasierungsrate.

Eine intensive Aufmerksamkeit sollte darüber hinaus weiterhin der Reduzierung der Nebenwirkungen gelten. Hier ist es wichtig zwischen einer definitiven oder operativen+adjuvanten RCT/RT abzuwegen, vor allem in Hinsicht auf Organ- und Funktionserhalt und um individuell für jeden Patienten das passende Konzept zu finden. Für die Erfassung von akuten und vor allem chronischen Toxizitäten sind prospektive Studien aktuell noch unzureichend vorhanden ebenso für den Vergleich definitive RCT vs. adjuvante RCT/RT bei vergleichbarer Tumorsituation. Des Weiteren bleibt die Patientenbefragung zur Ermittlung der subjektiv erlebten Toxizität ein wichtiges Instrument.

6 Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21 (2003), 92-98
2. Aioldi M, Garzaro M, Raimondo L, Pecorari G, Giordano C: A comparison between surgery plus radiotherapy and exclusive chemoradiation therapy regimes in oral and oropharyngeal cancer: Long-term functional and psychological impact. *J Clin Oncol* 28 (2010), Abstract 5575
3. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, Rosenthal DI, Nguyen-Tan F, Kim H, Lu C, Axelrod RS, Silverman CI, Weber RS: A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol* 28 (2010), Abstract 5507
4. Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, Cessie S: Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 23 (2001), 718-724
5. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, Feldmann HJ, Molls M, Dunst J: Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2000), 459-466
6. Berdel WE, Becker R, Edler L, Hanuske H-R, Kerpel-Fronius S, Rauschning W, Schmoll H-J, Sindermann H für die Phase I/II-Studiengruppe der AIO (1994): Standard-Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOP) der Phase I/II-Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft. *Onkologie* 17 (1994), 311-338
7. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèuvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M, European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (2004), 1945-1952
8. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèuvre JL: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head and Neck* 27 (2005), 843-850
9. Bertz J, Haberland J, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kraywinkel K, Wolf U: Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Berlin, 2010
10. Bieri S, Bentzen SM, Huguenin P, Allal AS, Cozzi L, Landmann C, Monney M, Bernier J: Early morbidity after radiotherapy with or without chemotherapy in advanced head and neck cancer. Experience from four nonrandomized studies. *Strahlenther Onkol* 179 (2003), 390-395

11. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* (2010), 21-28
12. Bootz F, Howaldt HP: Kopf-Hals-Tumoren. B 1 Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes. In: Garbe C, Adler G, Beckmann MW, Bootz F, Creutzig U, Feyer P, Howaldt HP, Jakse G, Kloke M, Kreienberg R, Schmiegel W (Hrsg): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie der DKG 2008. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., W. Zuckschwerdt-Verlag, München, Wien, New York, 2008, S. 1-12
13. Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Fuson R, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC: Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: Surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncol* 45 (2009), 953-957
14. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Paja TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP: Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 368 (2006), 843-854
15. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW: Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1997), 285-289
16. Brosius F: Kapitel 26 Faktorenanalyse. In: Brosius F (Hrsg): SPSS 8. Professionelle Statistik unter Windows. MITP-Verlag, Bonn, 1998, S. 639-670
17. Budach V, Budach W: Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologie* 7 (2001), 533-549
18. Budach V, Stromberger C, Werner JA: Rachen. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): Radioonkologie. Band 2: Klinik. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering, München, 2009, S. 164-206
19. Büntzel J, Schuth J, Küttner K, Glatzel M: Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Support Care Cancer* 6 (1998), 155-160
20. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999), 2081-2086
21. Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, Locher JL, Nabell LM, Carrol WR, Magnuson JS, Spencer SA, Bonner JA: Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (2009), 410-415

22. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, Hui EP, Yiu HY, Yeo W, Cheung FY, Yu KH, Chiu KW, Chan DT, Mok TS, Yau S, Yuen KT, Mo FK, Lai MM, Ma BB, Kam MK, Leung TW, Johnson PJ, Choi PH, Zee BC: Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97 (2005), 536-539
23. Chen YH, Jian JJM, Chan KY, Tsai SY, Cheng SH, Yen KCL, Cheng JCH: Definitive chemoirradiation for resectable head and neck cancer: Treatment outcome and prognostic significance of MRI findings. *Br J Radiol* 81 (2008), 490-498
24. Choi SY, Kahyo H: Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol* 20 (1991), 878-885
25. Chung CH, Zhang Q, Hammond EM, Trott AM3rd, Wang H, Spencer S, Zhang HZ, Cooper J, Jordan R, Rotmann MH, Ang KK: Integrating Epidermal Growth Factor Receptor Assay with Clinical Parameters Improves Risk Classification for Relapse and Survival in Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 (2011), 331-338
26. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxmann SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK, Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 (2004), 1937-1944
27. Cornelius CP, Andratschke M, Leunig A, Hilscher C: Therapie und Nachbetreuung. Neck Dissection. In: Mast G, Zimmermann F, Ihrler S, Matthias C, Kolk A (Hrsg): Manual Kopf-Hals-Tumore. Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt-Verlag, München, Wien, New York, 2009, S. 52-59
28. Cortina JM: What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol* 78 (1993), 98 -104
29. Cox JD, Stetz J, Pajak BF: Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995), 1141 - 1346
30. Cureton EE, D'Agostino RB: 16 Some special problems. In: Cureton EE, D'Agostino RB (Hrsg): Factor analysis: An applied approach. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1983, S. 389-399
31. Daly T, Poulsan MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q: The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 68 (2003), 113-122

32. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A: Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (2010), 58-63
33. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22 (2004), 69-76
34. Dietzsch S, Melzer R, Boehm A, Wolf U, Kortmann RD, Fuchs M: Schluckstörungen nach Kopf-Hals-Tumorthерапie und die Möglichkeiten der IMRT. *Laryngorhinootologie* 90 (2011), 657-662
35. Eisbruch A: Radiotherapy: IMRT reduces xerostomia and potentially improves QoL. *Nat Rev Clin Oncol* 6 (2009), 567-568
36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 (2009), 228-247
37. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarty PJ, Stringer SP, Million RR, Cassisi NJ: Carcinoma of the oral tongue: A comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head and Neck* 16 (1994), 358-365
38. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Grüschen K, Hess C, Budach V, Iro H: Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of German phase III trial ARO 96-3. *J Clin Oncol* 24 (2006), Abstract 5507
39. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trott A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349 (2003), 2091-2098
40. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trott A, Ridge J, Ensley J, Chao C, Cooper J: A Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx—Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 24 (2006), Abstract 5517
41. Fortin A, Caouette R, Wang CS, Vigneault E: A Comparison of Treatment Outcomes by Radiochemotherapy and Postoperative Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck. *Am J Clin Oncol* 31 (2008), 379-383
42. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, Talamini R: Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 83 (1999), 1-4

43. Friedrich W, Hennig W: Der sozialwissenschaftliche Forschungsprozeß. In: Friedrich W, Hennig W (Hrsg): Der sozialwissenschaftliche Forschungsprozeß. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1980
44. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, Tsien C, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT: Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (2005), 1395–1399
45. Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, Horwitz EM, Glisson BS, Nabel LL, Cooper JS, Demas W, Gore E: Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: A randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 22 (2004), 2856-2864
46. Garz A: Die Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Tumoren im Kopf-Halsbereich unter besonderer Berücksichtigung der Laryngektomierten. Rostock, Universität, Medizinische Fakultät, Diss., 1996
47. Ginot A, Doyen J, Hannoun-Lèvi JM, Courdi A: Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: Skin. *Cancer Radiother* 14 (2010), 379-385
48. Giro C, Hoffmann T, Budach W: Kehlkopf. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg): Radioonkologie. Band 2: Klinik. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering, München, 2009, S. 251-273
49. Glastonbury CM, Parker EE, Hoang JK: The Postradiation Neck: Evaluating Response to Treatment and Recognizing Complications. *AJR Am J Roentgenol* 195 (2010), 164-171
50. Go RS, Adjei AA: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17 (1999), 409-422
51. Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R, Seegenschmiedt MH, al-Nawas B, Dörr W, Kutzner J, Willich N, Thelen M, Wagner W: Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben („Strahlenkaries“). Klassifikation und Behandlungsansätze. *Strahlenther Onkol* 177 (2001), 96-104
52. Hafner S, Mast G: Diagnostik. Tumorsymptomatik und klinische Untersuchung. In: Mast G, Zimmermann F, Ihrler S, Matthias C, Kolk A (Hrsg): Manual Kopf-Hals-Tumore. Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt-Verlag, München, Wien, New York, 2009, S. 21-24
53. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, Badley J, Maddox AM, Penagaricano J, Fan CY, Breau R, Suen J: Intensive Chemoradiotherapy as a Primary Treatment for Organ Preservation in Patients With Advanced Cancer of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004a), 861-867
54. Hanna E, Shermann A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY: Quality of Life for Patients Following Total Laryngectomy vs Chemoradiation for Laryngeal Preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004b), 875-879

55. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., Castellsague X., Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW et al: Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007), 777-789
56. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Broccia S, Castellsague X, Chen C et al: Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (2009), 541-550
57. Hey J, Setz J, Gerlach R, Vordermark D, Gernhardt CR, Kuhnt T: Effect of Cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 (2009), 1475-1480
58. Hirota S, Tsujino K, Oshitani T, Hishikawa Y, Takada Y, Kono M, Abe M: Subcutaneous fibrosis after whole neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (2002), 937-943
59. Ihloff AS, Knecht R, Tribius S: HPV infection in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Highlights from ASCO 2010. *HNO* 58 (2010), 1163-1167
60. Jager KJ, van Dijk PC, Zoccali C, Dekker FW: The analysis of survival data: The Kaplan–Meier method. *Kidney Int* 74 (2008), 560-565
61. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicica B, Nikolic N: Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 43 (1997), 29-37
62. Karstens JH, Janssen ST, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K, Bremer M: 11.2 Kopf-Hals-Karzinome. In: Karstens JH, Janssen ST, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K, Bremer M (Hrsg): Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Lehmanns Media, Berlin 2010, S. 94-104
63. Kaufman S, Grabau JC, Lorè JM Jr: Symptomatology in head and neck cancer: A quantitative review of 385 cases. *Am J Public Health* 70 (1980), 520-522
64. Khelifi R, Hamza-Chaffai A: Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: A review. *Toxicol Appl Pharmacol* 248 (2010), 71-88
65. Kis A, Fehér A, Gáll T, Tar I, Boda R, Tóth ED, Mèhes G, Gergely L, Szarka K: Epstein–Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci* 117 (2010), 536-540
66. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, Uematsu M, Kusano S: Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999), 379-384

67. Kreppel M, Eich HT, Bler A, Ller JZ, Scheer M: Prognostic Value of the Sixth Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer. *J Surg Oncol* 102 (2010), 443-449
68. Kuhnt T: Optimierung der Strahlentherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich: Biologische und technische Entwicklungen. Halle, Universität, Medizinische Fakultät, Habil., 2008
69. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsien CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Bauer JA, Bradford CR, Carey TE: EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 26 (2008), 3128-3137
70. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR: Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 104 (2005), 1408-1417
71. Lazarus CL: Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17 (2009), 172-178
72. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist LE: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: A population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 82 (1998), 1367-1375
73. Lewin JS: Dysphagia after chemoradiation: Prevention and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (2007), 86-87
74. Lin A, Kim HM, Terrel JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A: Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003), 61-70
75. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, Caudell JJ, Keith JN, Kilgore ML, Ritchie CS, Roth DL, Tajeu GS, Allison JJ: Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 35 (2011), 365-374
76. LoTempio MM, Wang KH, Sadeghi A, Delacure MD, Juillard GF, Wang MB: Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2005), 948-953
77. Lund HF, Abdelnoor M: Prognostic Factors of Survival in a Cohort of Head and Neck Cancer Patients in Oslo. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B (1996), 83-90
78. Maier H, De Vries N, Snow GB: Occupational factors in the aetiology of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 16 (1991), 406-412
79. Maier H, Tisch M, Kyrberg H, Conradt C, Weidauer H: Occupational hazardous substance exposure and nutrition. Risk factors for mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas? *HNO* 50 (2002), 743-752

80. Mason ST, Arceneaux LL, Abouhassan W, Lauterbach D, Seebach C, Fauerbach JA: Confirmatory Factor Analysis of the Short Form McGill Pain Questionnaire With Burn Patients, *ePlasty* 8 (2008), 494-504
81. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P: Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 91 (2001), 1785-1790
82. Merletti F, Faggiano F, Boffeta P, Lehmann W, Rombolà A, Amasio E, Tabaro G, Giordano C, Terracini B: Topographic classification, clinical characteristics, and diagnostic delay of cancer of the larynx/hypopharynx in Torino, Italy. *Cancer* 66 (1990), 1711-1716
83. Meuer C: Untersuchung zur Lebensqualität bei Larynx – und Hypopharynxkarzinomen. Würzburg, Universität, Medizinische Fakultät, Diss., 2002
84. Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS, Fiqueiredo LA, Guimaraes JR: Cancer of the larynx: Correlation of clinical characteristics, site of origin, stage, histology and diagnostic delay. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 119 (1998), 101-104
85. Murphy BA, Gilbert J, Cmelak A, Ridner SH: Symptom control issues and supportive care of patients with head and neck cancers. *Clin Adv Hematol Concol* 5 (2007), 807-822
86. Nguyen, NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE: Combined Chemotherapy and Radiation Therapy for Head and Neck Malignancies: Quality of life issues. *Cancer* 94 (2002), 1131-1141
87. Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, Becker A, Adam M, Molls M, Dunst J, Terris DJ, Overgaard J: Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 77 (2005), 18-24
88. Palazzi M, Tomatis S, Orlandi E, Guzzo M, Sangalli C, Potepan P, Fantini S, Bergamini C, Gavazzi C, Licitra L, Scaramellini G, Cantu G, Olmi P: Effects of treatment intensification on acute local toxicity during radiotherapy for head and neck cancer: Prospective observational study validating CTCAE, version 3.0, scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (2008), 330-337
89. Parsons JT, Mc Carty PJ, Rao PV, Mendenhall WM, Million RR: On the definition of local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 (1990), 705 – 706
90. Perez CA, Brady LW: Acute radiation morbidity scoring criteria. In: Perez CA, Brady LW (Hrsg): *Principles and practice of radiation oncology* (2nd ed.). Lippincott, Philadelphia 1993a, S. 51-53
91. Perez CA, Brady LW: Late radiation morbidity scoring criteria. In: Perez CA, Brady LW (Hrsg): *Principles and practice of radiation oncology* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott, Philadelphia, 1993b, S. 53-55
92. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtress BA, Cmelak AJ et al.: National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 9, 2011, 596-650

93. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92 (2009), 4-14
94. Pinnarò P, Cerceto MC, Giannarelli D, Carlini P, Del Vecchio MR, Impiombato FA, Marzetti F, Milella M, Cognetti F: A randomized phase II study comparing sequential versus simultaneous chemo-radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Oncol* 5 (1994), 513-519
95. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker L, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ: Oropharynx cancer (OPC) in TAX 324: Human papillomavirus (HPV) and survival. *J Clin Oncol* 28 (2010), Abstract 5525
96. Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild S, Wroblowski J, Albers D, Schmidt R, Alberti W, Tribius S: Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol* 184 (2008), 198–205
97. Rades D, Meyners T, Kazic N, Bajrovic A, Rudat V, Schild SE: Comparison of radiochemotherapy alone to surgery plus radio(chemo)therapy for non-metastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck: A matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol* 187 (2011), 541-547
98. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM: The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: A focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 86 (2007), 104-114
99. Redding SW: Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 69 (2005), 919-29
100. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, Speel EJ, Dienes HP, Pfister HJ, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP: Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 120 (2007), 1731-1738
101. Rockson SG: Lymphedema. *Am J Med* 110 (2001), 288-295
102. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisburch A: Prevention and Treatment of Dysphagia and Aspiration After Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 24 (2006), 2636-2643
103. Sadat F, Wienke A, Dunst J, Kuhnt T: Survival of patients with head and neck cancer. Impact of physical status and comorbidities. *Strahlenther Onkol* 188 (2012), S. 62-70
104. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM: 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 (2002), 586-592

105. Schrijvers D, Johnson J, Jiminez U, Gore M, Kosmidis P, Szpirglas H, Robbins K, Oliveira J, Lewensohn R, Schuller J, Riviere A, Arvay C, Langecker P, Jacob H, Cvitkovic E, Vokes E: Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. *J Clin Onc* 16 (1998), 1054-1059
106. Seegenschmiedt MH: Common Toxicity Criteria. In: Seegenschmiedt MH (Hrsg): Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer-Verlag, Berlin, 1998a, S. 35-50
107. Seegenschmiedt MH: RTOG- und RTOG/EORTC Toxicity Criteria. In: Seegenschmiedt MH (Hrsg): Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer-Verlag, Berlin, 1998b, S. 51-64
108. Seegenschmiedt MH: Lent Soma Score Criteria: Bewertungen von chronischen Nebenwirkungen am Normalgewebe. In: Seegenschmiedt MH (Hrsg): Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer-Verlag, Berlin, 1998c, S. 66-149
109. Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H: Common Toxicity Criteria: Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Ärzteblatt* 96 (1999), 489-95
110. Seegenschmiedt MH, Heinrich M, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H: LENT-SOMA-Kriterien. Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapieerfolgen in der Onkologie. *Dtsch Ärzteblatt* 97 (2000), 2395 – 2401
111. Semrau R, Fietkau R, Werner JA, Mueller RP: Radiochemotherapy als Behandlungsstandard fortgeschritten Kopf-Hals-Karzinome. *Onkologe* 13 (2007), 165–173
112. Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, Lebl D, Pinto H, Le QT, Goffinet DR, Fee WE Jr: Long-term results of 100 consecutive comprehensive neck dissections: Implications for selective neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004), 1369-1373
113. Soo KC, Tan EH, Wee J, Lim D, Tai BC, Khoo ML, Goh C, Leong SS, Tan T, Fong KW, Lu P, See A, Machin D: Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: A randomised comparison. *Br J Cancer* 93 (2005), 279 – 286
114. Spector JG, Sessions DG, Emami B, Simpson J, Haughey B, Fredrickson JM: Squamous cell carcinomas of the aryepiglottic fold: Therapeutic results and long-term follow-up. *Laryngoscope* 105 (1995), 734-746
115. Stabenow R, Wilsdorf-Köhler H, Neumeyer-Gromen A, Streller B: Krebs in Mecklenburg-Vorpommern 2007-2008 (Landesbericht). Gemeinsames Krebsregister. Berlin, 2011
116. Starr JR, Daling JR, Fitzgibbons ED, Madeleine MM, Ashley R, Galloway DA, Schwartz SM: Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Res* 61 (2001), 8459-8464

117. Stasche N, Schmieder A: B Solide Tumoren. 12. Kopf-Hals-Karzinome. In: Preiß J, Dornoff W, Hagmann FG, Schmieder A: Taschenbuch Onkologie 2010/11. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. W. Zuckschwerdt Verlag München, (2010), S.137-144
118. Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, Egorin MJ, Levy S, Sivasailam S, Herman JM, Jacobs MC, Gray WC, Ord RA, Aisner JA, Van Echo DA: The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(2000), 49-56
119. Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Tanigaki Y, Horiuchi C, Nishimura G, Nagao J: Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx* 36 (2009), 199–204
120. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S: Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: A case-control study. *Cancer Causes Control* 13 (2002), 957-964
121. Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, Shott S, Vokes E, Showel JL, Hutchinson JC: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12 (1994), 385-395
122. Thönnessen D, Hof H, Krempien R, Munter MW, Bischof M, Herfarth KK, Schulz-Ertner D, Fleckenstein K: Kopf-Hals-Tumoren. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg): Strahlentherapie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006, S. 373-450
123. Tisch M, Enderle G, Zoller J, Maier H: Mundhöhlenkrebs bei Maschinenarbeitern. *Laryngo Rhino Otol* 75 (1996), 759-763
124. Tribius S, Kronemann S, Yasemin K, Schroeder U, Hakim S, Schild SE, Rades D: Radiochemotherapy Including Cisplatin Alone versus Cisplatin + 5-Fluorouracil for Locally Advanced Unresectable Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Strahlenther Onkol* 185 (2009), 675–681
125. Trivedi NP, Swaminathan DK, Thankappan K, Chatni S, Kuriakose MA, Iyer S: Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemoradiotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139 (2008), 702-707
126. Trott A: Toxicity in head and neck cancer: A review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000), 1-12
127. Trott A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 66 (2003), 253-262

128. Van der Laan HP, Christianen ME, Bijl HP, Schilstra C, Langendijk JA: The potential benefit of swallowing sparing intensity modulated radiotherapy to reduce swallowing dysfunction: An in silico planning comparative study. *Radiother Oncol* (2011), Epub
129. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Eng J Med*. 359 (2008), 1116-1127
130. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16 (1998), 1318-1324
131. Wendt TG, Bank P: Prognostic Factors in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Onkologie* 25 (2002), 208-212
132. Withey S, Pracy P, Wood S, Rhys-Evans P: The use of a lymphatic bridge in the management of head and neck lymphoedema. *Br J Plas Surg* 54 (2001), 716-719
133. Wittekind C, Meyer HJ: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2010
134. Won H, Sun D, Chun S, Jeon E, Chang M, Jung C, Shim B, Lee M, Kang J, Kim J: Prognosis of HPV-positive squamous cell carcinoma of tonsil-expressing high level of p16 and low level of EGFR. *J Clin Oncol* 28 (2010), Abstract 5546
135. Woolgar JA: Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal cancers squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 42 (2005), 221-230
136. Wratten CR, G. Poulsen MG, Williamson S, Tripcony L, Keller J and Dickie G: Effect of Surgery on Normal Tissue Toxicity in Patients Treated with Accelerated Radiotherapy. *Acta Oncologica* 41 (2002), 56-62
137. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 132 (2007), e36-e38

7 Thesen

1. Es wurde retrospektiv der Krankheitsverlauf von 269 Patienten, die wegen eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2007 in Behandlung waren, untersucht.

Ziel der vorliegenden Auswertung war es, die Therapieergebnisse für die unterschiedlichen Therapieschemata zu ermitteln, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Akut- und Spättoxizitäten. Es wurden die Radiochemotherapie gegen die alleinige Radiotherapie und die definitive RCT/RT gegen die postoperative RCT/RT verglichen. Vereinzelt wurde auch paarweise verglichen.

Zur Einschätzung der subjektiv erlebten Spättoxizität wurde ein validierter Patientenfragebogen eingesetzt.

2. Mit signifikant mehr Grad 3-4 Nebenwirkungen bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss war die Toxizität mit einer simultanen Radiochemotherapie verstärkt gegenüber der alleinigen Radiotherapie.
Speziell waren akut eine Mukositis und Dysphagie verstärkt sowie die Chemotherapie-typischen Nebenwirkungen Zytopenie, Infektion, Elektrolytentgleisung, Gewichtsabnahme (bis zu einem Jahr) und Kreatininanstieg.
Mehr als ein Jahr nach Therapieabschluss war die Spättoxizität objektiv nicht mehr wesentlich unterschiedlich.
3. Eine definitive RCT/RT im Vergleich zu einer postoperativen RCT/RT wies in der Akutphase vermehrt Infektionen und Zytopenien sowie häufiger Schmerzen (nach 4 Monaten bis 1 Jahr) und eine Heiserkeit/Stimmbandödem (nach 1 bis 3 Jahren) auf.
4. Eine postoperative RCT/RT hingegen zeigte ein vermehrtes Auftreten von submentalalen Ödemen bis zu 1 Jahr, eine Unterhautfibrose 4 bis 12 Monate sowie eine Dermatitis bis 3 Jahre nach Therapieabschluss im Vergleich zur definitiven RCT/RT. Tendenziell war die Dermatitis und Unterhautfibrose auch im Verlauf durch die vorangegangene Operation verstärkt.
5. Der verwendete Fragebogen, welcher im Mittel 55 Monate nach Radiotherapieabschluss versendet wurde, wurde mit Hilfe der Berechnung von Gütekriterien auf Reliabilität und Validität geprüft. Die Rücklaufquote betrug 61,3%. Die Zusammensetzung des Fragebogenkollektives war ähnlich dem des retrospektiv ausgewerteten Kollektives und die Stichprobe damit repräsentativ.

6. Subjektiv im Fragenbogenkollektiv waren bezüglich der erlebten Toxizität die chronischen therapiebedingten Beschwerden in der RCT-Gruppe gegenüber der alleinigen Radiotherapie verschieden. Erheblich-stark verstärkt durch eine Chemotherapie-Applikation waren die Mundtrockenheit, Geschmacksempfindungsstörungen und Schmerzen.
7. Die postoperative RCT bedingte häufiger erheblich-starke Schmerzen im Vergleich mit der postoperativen RT. Eine Unterhautfibrose wurde sowohl durch die vorangegane Operation als auch Chemotherapie-Applikation verstärkt
8. Eine Radiochemotherapie (definitive und postoperative) bedingte verstärkte Schluckbeschwerden im Vergleich mit der alleinigen Radiotherapie (postoperative).
9. Bezuglich der Stimmbildung/Sprechen führte eine definitive RCT/RT im Vergleich mit der postoperativen RT zu einer besseren Verständlichkeit und damit Kommunikation, jedoch waren die Patienten durch die erheblich-starke Heiserkeit eingeschränkt.
Die postoperative RCT/RT-Gruppe war hingegen häufiger auf eine Sprechhilfe bzw. Ersatzstimme angewiesen im Vergleich mit der definitiven RCT/RT-Gruppe.
Eine vorangegangene Chemotherapie verstärkte die radiotherapiebedingte Heiserkeit noch zusätzlich in der postoperativen Situation.
Eine Heiserkeit als Erstsymptomatik war zudem seltener mit einer normalen Stimmbildung assoziiert.
10. Die Überlebensraten der definitiven RCT und definitiven RT waren im paarweise Vergleich mit der postoperativen RCT und postoperativen RT signifikant schlechter. Ein Vergleich dieser Gruppen ohne eine Balancierung der Prognosefaktoren ist jedoch nicht zulässig, da gemeinhin Patienten mit einer definitiven Radiochemotherapie aus einem nicht randomisierten Kollektiv schon primär deutlich schlechtere Tumor- und patientenspezifische Charakteristika aufweisen als die vorselektierte Gruppe der Patienten mit einer Operation.
11. In den Tumorstadien II und III ergab sich jedoch in dem untersuchten, nicht selektierten Krankengut kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens für die definitive Radiochemotherapie im Vergleich mit der postoperativen Radio- als auch Radiochemotherapie.
12. Entgegen den Ergebnissen aus 3 randomisierten Studien zeigte die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie in der postoperativen Situation (postoperative RCT vs. postoperative RT) in der vorliegenden Auswertung keine Verbesserung der Überlebensraten.

13. In der definitiven Situation erbrachte die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebens gegenüber der alleinigen Radiotherapie.
14. Die Chemotherapie-Schemata Cisplatin mono und Cisplatin+5-FU zeigten ein ähnliches Outcome. Auch Carboplatin+5-FU zeigte nur ein signifikant schlechteres fernmetastasierungsfreies Überleben im Vergleich mit Cisplatin+5-FU. Ebenso war Cisplatin+Paclitaxel nur im Gesamtüberleben unterlegen.
15. In der univariaten Analyse wirkten sich auf das Gesamtüberleben die Tumorlokisation Mehretagentumor, T4-Kategorie, N3-Kategorie, M1-Kategorie, Stadium IVB und C, G 4-Tumor (außer im Vergleich G3), R2-Resektion (außer im Vergleich R1), KPS $\leq 80\%$, Radiotherapie- und Chemotherapieabbruch sowie eine Radiotherapiedauer von weniger als 42 Tagen prognostisch ungünstig aus.
In der multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse bestätigte sich dies für die Prognosefaktoren T-4-Kategorie, den KPS $\leq 80\%$, die Tumorlokisation Mehretagentumor und Chemotherapieabbruch.

Anhang

Abkürzungen

+	und
5-FU	5 – Fluorouracil
Abb.	Abbildung
AUC	Area under the curve
CT	Chemotherapie
CTC	Klassifikation der Akuttoxizitäten (Common Toxicity Criteria)
EGFR	epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G	Grading - histologische Klassifikation
Gy	Gray
HART	Hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie
HPV	humane Papillomaviren
JÜR	Jahresüberlebensrate
KPS	Karnofsky Performance Status
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
MET	Mehretagentumor
Nd	Neck Dissection
N+	Lymphknotenbefall
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
p-Wert	Wahrscheinlichkeitswert
R	Resektionsstatus
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Sign.	Signifikanz
SW	Spannweite
Tab.	Tabelle
TGF	transforming growth factor
TNM	T-Tumogröße, N-Lymphknotenbefall, M-Metastasen
UICC	Internationale Vereinigung zur Klassifizierung bösartiger Tumoren
vs.	versus

Verzeichnisse der Tabellen und Abbildungen

Seite

Tabelle 1: Alter der Patienten bei Diagnosestellung, SW – Spannweite.....	26
Tabelle 2: Häufigkeiten von Nikotin- und Alkoholkonsum.....	27
Tabelle 3: Übersicht über die Tumorcharakteristika.....	28
Tabelle 4: Erstsymptomatik der einzelnen Tumorlokalisationen, MET* – Mehretagentumor.....	29
Tabelle 5: Operation am Primärtumor.....	30
Tabelle 6: Am häufigsten verwendete Chemotherapieschemata	30
Tabelle 7: Häufigkeit der Fraktionierungsschemata in den Therapieschemata.....	31
Tabelle 8: Mediane Gesamt (GD)- und Einzeldosen (ED) in Gy mit den Spannweiten (SW).....	31
Tabelle 9: Mediane und mittlere Gesamtdosen (GD) in Gy mit den jeweiligen Spannweiten (SW).....	31
Tabelle 10: Anzahl der Patienten in den Therapieschemata.....	32
Tabelle 11: Tumorlokalisationen in den einzelnen Therapieformen, *MET-Mehretagentumor.....	32
Tabelle 12: Akute Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe.....	34
Tabelle 13: Akute Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 der Gruppen definitive (def*) Radiochemo- /Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....	35
Tabelle 14: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 bis 1 Jahr nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe.....	36
Tabelle 15: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 bis 1 Jahr nach Therapieabschluss der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....	37
Tabelle 16: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach 1 bis 3 Jahren nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe.....	38
Tabelle 17: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach 1 bis 3 Jahren der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....	38
Tabelle 18: Übersicht über die Nebenwirkungen in den Subgruppen, häufiger= p<0,05, *MET - Mehretagentumor, RCT*-Radiochemotherapie, RT*-Radiotherapie.....	39
Tabelle 19: Stimmbildung bis 3 Monate nach Therapieabschluss.....	40
Tabelle 20: Stimmbildung 4 bis 12 Monate nach Therapieabschluss.....	40
Tabelle 21: Stimmbildung 1 bis 3 Jahre nach Therapieabschluss.....	41
Tabelle 22: Stimmbildung mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss.....	41

Tabelle 23: Übersicht über die Auswirkung auf die Stimmbildung in den Tumorlokalisationen, häufiger= p<0,05, ns= nicht signifikant, *MET – Mehretagentumor.....	42
Tabelle 24: Fragebogenrücklauf in den Therapieschemata und Tumorlokalisationen.....	42
Tabelle 25: Mittelwerte (MW) und Spannweiten (SW) der Fragenkomplexe in den Therapieschemata.....	45
Tabelle 26: Häufigkeiten therapiebedingter Beschwerden in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A – keine Angabe, postop- postoperative, def- definitive.....	46
Tabelle 27: Häufigkeiten therapiebedingter Beschwerden in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....	46
Tabelle 28: Häufigkeiten von Schluckbeschwerden in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A – keine Angabe, postop - postoperative, def – definitive, verm.- verminderte.....	47
Tabelle 29: Häufigkeiten von Schluckbeschwerden in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,055), k.A. – keine Angabe, verm.-verminderte.....	47
Tabelle 30: Auswirkungen auf Stimme/Sprechen in den Gruppen definitive Radiochemotherapie (RCT*) und definitive Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A – keine Angabe, postop - postoperative, def – definitive.....	49
Tabelle 31: Auswirkungen auf Stimme/Sprechen in den Gruppen postoperative Radiochemotherapie (RCT*) und postoperative Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....	49
Tabelle 32: Ansprechen in den Therapieschemata definitive Radiochemotherapie (RCT) und definitive Radiotherapie (RT).....	50
Tabelle 33: Todesursachen.....	51
Tabelle 34: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Therapieschemata.....	51
Tabelle 35: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Fraktionierungsformen.....	53
Tabelle 36: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Chemotherapieschemata, MÜZ – mittlere Überlebenszeit.....	53
Tabelle 37: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorlokalisationen.....	54
Tabelle 38: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) der T- und N-Kategorien.....	54
Tabelle 39: 5–Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorstadien, MÜZ - mittlere Überlebenszeit.....	55

Tabelle 40: 1-Jahresüberlebensraten (1-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Tumorstadien IVA-C.....	55
Tabelle 41: 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach R-Status und Grading, MÜZ – mittlere Überlebenszeit.....	56
Tabelle 42: P-Werte und Odds Ratio der Prognosefaktoren.....	56
Tabelle 43: Krankheitsspezifische 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (5- bzw. 10-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med. ÜZ) nach Therapieschemata, MÜZ – mittlere Überlebenszeit...57	57
Tabelle 44: Progressionsfreie 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (5- bzw. 10-JÜR) und mittlere Überlebenszeit (MÜZ) nach Therapieschemata.....	58
Tabelle 45: Progressionsfreie 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) und mediane Überlebenszeit (Med.ÜZ) nach Chemotherapieschemata.....	58
Tabelle 46: 5-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben.....	59
Tabelle 47: 5-Jahres-lymphknotenrezidivfreies Überleben.....	60
Tabelle 48: Durchgeführte Rezidivtherapien.....	60
Tabelle 49: Fernmetastasierungsfreie 2– Jahresüberlebensraten (2-JÜR).....	63
Tabelle 50: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe.....Anhang	
Tabelle 51: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach mehr als 3 Jahren der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe.....Anhang	
Tabelle 52: Verwendete Chemotherapeutika in der Rezidivsituation.....Anhang	
Tabelle 53: Durchgeführte Therapien und Ansprechen bei einer Fernmetastasierung.....Anhang	
Tabelle 54: Häufigkeiten der Zweit– und Drittkarzinome und deren Lokalisationen.....Anhang	
Abb. 1: Inzidenzentwicklung in Mecklenburg-Vorpommern 1998-2008, Altersstandardisierte Inzidenz mit der Europabevölkerung als Altersstandard je 100.000. Linkes Bild - Frauen steigender Trend Mund/Rachen +4,9% (durchschnittliche jährliche Veränderung der Inzidenz in %) und rechtes Bild - Männer mit konstantem Trend. Quelle: Krebs in Mecklenburg-Vorpommern 2007-2008 (Landesbericht), Gemeinsames Krebsregister (Hrsg.), Berlin, 1/2011.....5	
Abb. 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Therapieschema.....	52
Abb. 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Fraktionierung.....	52

Tabellen

Nebenwirkungen	RCT*		RT*		p < 0,05 RCT vs. RT	k.A. oder verstorben
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	22 (51)	1 (2)	16 (47)	0 (0)	--	192
Unterhautfibrose	22 (51)	1 (2)	12 (35)	0 (0)	--	192
Dysphagie	13 (30)	1 (2)	10 (29)	2 (6)	--	192
Submentales Ödem	6 (14)	1 (2)	9 (26)	0 (0)	--	192
Gewichtsabnahme	7 (21)	0 (0)	6 (20)	1 (3)	--	205
		Grad 3		Grad 3		
Xerostomie	28 (65)	1 (2)	19 (56)	0 (0)	--	192
Heiserkeit/Stimmbandödem	17 (39)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	Grad 1-4	192
Geschmacksverlust	8 (19)	3 (7)	8 (23)	2 (6)	--	192
		Grad 3		Grad 3		
Schmerzen	4 (9)	0 (0)	3 (9)	0 (0)	--	192
Osteoradionekrose	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	--	192
Maximale Toxizität	41 (95)	8 (19)	33 (97)	5 (15)	--	192

Tab. 50: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 mehr als 3 Jahre nach Therapieabschluss der Gruppen Radiochemotherapie (RCT*) vs. Radiotherapie (RT*) (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A.- keine Angabe

Nebenwirkungen	definitive RCT* / RT*		postoperative RCT / RT		p < 0,05 def vs. postop	k.A. oder verstorben
	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)	Grad 1-4 n (%)	Grad 3-4 n (%)		Anzahl n
Dermatitis	5 (33)	0 (0)	33 (53)	1 (2)	--	192
Unterhautfibrose	4 (27)	0 (0)	30 (48)	1 (2)	--	192
Dysphagie	4 (27)	0 (0)	19 (31)	3 (5)	--	192
Submentales Ödem	2 (13)	0 (0)	13 (21)	1 (2)	--	192
Gewichtsabnahme	3 (23)	0 (0)	10 (20)	1 (2)	--	205
		Grad 3		Grad 3		
Xerostomie	10 (67)	0 (0)	37 (60)	1 (2)	--	192
Heiserkeit/Stimmbandödem	5 (33)	0 (0)	14 (23)	0 (0)	--	192
Geschmacksverlust	1 (7)	1 (7)	15 (24)	4 (6)	--	192
		Grad 3		Grad 3		
Schmerzen	0 (0)	0 (0)	7 (11)	0 (0)	--	192
Osteoradionekrose	1 (7)	1 (7)	1 (2)	1 (2)	--	192
Maximale Toxizität	14 (93)	2 (13)	60 (97)	11 (18)	--	192

Tab. 51: Chronische Toxizität Grad 1-4 und Grad 3-4 nach mehr als 3 Jahren der Gruppen definitive (def*) Radiochemo-/Radiotherapie (RCT*/RT*) vs. postoperative (postop*) RCT/RT (rot unterlegte Werte mit p<0,05), k.A. – keine Angabe

Chemotherapieschemata	Anzahl (n)
Cisplatin und 5-FU	2
Carboplatin und 5-FU	1
Cisplatin mono	2
Carboplatin mono	1
Cisplatin und Paclitaxel	5
Carboplatin und Paclitaxel	2
Paclitaxel mono	3
Carboplatin und Taxotere	3
Taxotere mono	8
Carboplatin und Vinorelbin	1
Gemcitabin	1
Methotrexat	5
Vinorelbin	1
Keine Angabe	2
Gesamt	37

Tab. 52: Verwendete Chemotherapeutika in der Rezidivsituation

Therapie 1. Lokalisation	Patienten		Ansprechen	Patienten	
	n	%		n	%
keine Therapie	11	27,5	Vollremission	2	7,7
Radio- und Chemotherapie	7	17,5	Teilremission	6	23,1
Radiotherapie	4	10	keine Veränderung	2	7,7
Operation	2	5	Progression	16	61,5
Operation und Radiochemotherapie	1	2,5	keine Therapie	11	
Operation und Chemotherapie	1	2,5	keine Angabe	3	
Chemotherapie first line	2	5			
Chemotherapie second line	12	30			
Therapie 2. Lokalisation			Ansprechen		
keine Therapie	6	33,3	Teilremission	1	10
Radio- und Chemotherapie	1	5,6	Progress	9	90
Radiotherapie	5	27,8	keine Therapie	6	
Chemotherapie first line	1	5,6	keine Angabe	2	
Chemotherapie second line	5	27,8			
Therapie 3. Lokalisation			Ansprechen		
keine Therapie	3	60	Progress	2	100
Radiotherapie	2	40	keine Therapie	3	

Tab. 53: Durchgeführte Therapien und Ansprechen bei einer Fernmetastasierung

Zweitkarzinom	Patienten		Drittkarzinom	Patienten	
	n	%		n	%
Lunge	11	16,9	Lunge	3	33,3
Mundhöhle	11	16,9	Prostata	1	11,1
Oropharynx	9	13,8	Niere	1	11,1
Basaliom	6	9,2	Oropharynx	1	11,1
Ösophagus	4	6,1	Kolorektal	1	11,1
Prostata	3	4,6	Basaliom	1	11,1
Niere	3	4,6	Osteosarkom	1	11,1
Larynx	3	4,6	Gesamt	9	
Kolorektal	3	4,6			
Harnblase	3	4,6			
Hypopharynx	1	1,5			
Melanom	1	1,5			
Spinaliom	1	1,5			
Leber	1	1,5			
Penis	1	1,5			
Schilddrüse	1	1,5			
Zervixkarzinom	1	1,5			
Magen	1	1,5			
CUP	1	1,5			
Gesamt	65				

Tab. 54: Häufigkeiten der Zweit – und Drittkarzinome und deren Lokalisationen

Fragebogen

Fragen zur Person

Zutreffendes bitte ankreuzen!

Name:

Geschlecht: weiblich männlich

Geburtsdatum:

Familienstand: ledig verheiratet Lebensgemeinschaft verwitwet
 getrennt lebend geschieden

Wohnsituation: allein lebend mit dem Partner zusammenlebend
 mit meinen Kindern mit anderen Personen

berufliche Situation

vor Erkrankung: berufstätig Altersrentner Vorruhestand
 Erwerbsunfähigkeitsrentner arbeitslos

zur Zeit: berufstätig Altersrentner Vorruhestand
 Erwerbsunfähigkeitsrentner arbeitslos krank geschrieben

Genussgewohnheiten

Haben Sie vor Beginn Ihrer Erkrankung geraucht? ja, Zigaretten pro Tag seit Jahren
 nein

Rauchen Sie zur Zeit? ja, Zigaretten pro Tag nein

Wie oft haben Sie vor Beginn Ihrer Erkrankung Alkohol getrunken?
(mind. 1 Glas Wein oder 1-2 Flaschen Bier)

1x pro Woche 2-3 x pro Woche mehr als 2-3 x pro Woche
 seltener /nie

Wie oft trinken Sie seit Ihrer Erkrankung Alkohol?

1x pro Woche 2-3 x pro Woche mehr als 2-3 x pro Woche
 seltener /nie

Auf den folgenden Seiten sind eine Anzahl von Beschwerden und außerdem Fragen zu Ihrer Lebenssituation aufgeführt. Überlegen Sie bitte, an welchen Beschwerden und in welcher Ausprägung Sie leiden und setzen Sie ein Kreuz in die entsprechende Spalte!

Die Beschwerden, die für Sie nicht zutreffen, erhalten ein Kreuz in der "nicht" Spalte.

	nicht 0	kaum 1	wenig 2	erheblich 3	stark 4
In den vergangenen Wochen hatte ich folgende Beschwerden:					
Schluckbeschwerden bei folgenden Nahrungsmitteln:					
trockene Nahrungsmittel (z.B. Brot)					
körnige Nahrungsmittel (z.B. Müsli)					
breiige Nahrungsmittel					
flüssige Nahrungsmittel (z.B. Tee)					
Art der Schwierigkeiten:					
verminderte Gleitfähigkeit der Speisen					
Verschlucken beim Essen					
Schmerzen beim Schlucken					
Verbrennen Sie sich beim Essen?					
Vermeiden Sie es in Gesellschaft zu essen?					
Haben Sie seit Beginn Ihrer Erkrankung an Gewicht zugenommen?	ja: ca _____ kg				nein
Haben Sie seit Beginn Ihrer Erkrankung an Gewicht verloren?	ja: ca _____ kg				nein
Ernährung momentan vorwiegend:	flüssige Kost (Suppen)	breiige Kost			
	feste Kost	alles			
Ernährung über PEG (Magensonde):	ja, ergänzend	ja, vollständig			nein
Probleme bei der Verständigung:					
heisere Stimme					
das Sprechen strengt an					
der Klang meiner Stimme stört mich					
der Klang meiner Stimme stört andere					
Ich benutze eine Sprechhilfe	ja				nein
Meine Sprechhilfe stört mich					

	nicht 0	kaum 1	wenig 2	erheblich 3	stark 4
Ich benötige Hilfsmittel zur Verständigung (m.H. Gesten, Schrift)					
Ich wurde am Telefon falsch/schlecht verstanden					
Ich wurde in Gesprächen falsch/schlecht verstanden					
Ich kann mich sprachlich gar nicht verständigen			<u>trifft zu</u>		<u>trifft nicht zu</u>
weitere Beeinträchtigungen:					
Geruchswahrnehmungsstörungen					
Geschmacksempfindungsstörungen					
Mundtrockenheit					
Schmerzen (z.B. im Halsbereich)					
Hautrötung (im ehem. Bestrahlungsfeld)					
Schwellung (im ehem. Bestrahlungsfeld)					
Verhärtungen (im ehem. Bestrahlungsfeld)					
Atemnot in Ruhe					
Atemnot bei körperlicher Belastung					
Schwächegefühl					
rasche Erschöpfbarkeit					
Schlafstörungen					
ungewohnte Schlafstellung					
Leiden Sie in letzter Zeit unter folgenden Beschwerden?					
leichte Gereiztheit					
Aggressivität					
häufige traurige und gedrückte Stimmungslage					
Neigung zum Weinen					
Gefühl der Benommenheit					
Mattigkeit					
Schwindelgefühl					
Müdigkeit					

	nicht 0	kaum 1	wenig 2	erheblich 3	stark 4
Haben Sie seit der Therapie/O.P. Probleme in folgenden Lebensbereichen/-situationen?					
unsicheres Auftreten bei alltäglichen Besorgungen (z.B. Einkaufen)					
Probleme bei der täglichen Körperpflege (Duschen, Haare waschen)					
Ich benötige Hilfe bei alltäglichen Besorgungen (Einkaufen, Körperpflege)					
mein verändertes Aussehen (Narben, Halsöffnung) stört mich					
Gehen Sie heute seltener zu öffentlichen Veranstaltungen (Kino, Theater, Gaststätte) als vor ihrer Erkrankung?					
Tragen Sie ein Tracheostoma?	<u> ja </u>			<u> nein </u>	
Stört Sie Ihr Tracheostoma?					
meine berufliche Tätigkeit fehlt mir					
finanzielle Sorgen					
häufige Langeweile					
fehlende Selbstbestätigung (in Folge der nicht bestehenden Arbeit)					
Einschränkung meiner Freizeitinteressen (Sport, Wandern)					
Sorgen um meine Krankheit (mögliche Verschlechterung)					
Sorgen um meine Familie (nicht mehr so leistungsfähig sein)					

Wenn Sie operiert wurden, würden Sie sich wieder für eine O.P. entscheiden? ja nein

Wenn Sie bestrahlt wurden, würden Sie sich wieder für eine Bestrahlung entscheiden? ja nein

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten haben, würden Sie sich wieder für eine Chemotherapie entscheiden? ja nein

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und erste Betreuung dieser Dissertation danke ich Herrn PD Dr. med. G. Klautke.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt für die Übernahme und ausgezeichnete Betreuung meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Th. Kuhnt für die jederzeit hilfsbereite und hervorragende fachliche Betreuung sowie hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich Frau Krenz vom Institut für medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Rostock für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und des Tumorzentrums der Universität Rostock für die Unterstützung bei der Erfassung des Datenmaterials danken.

Besonders danke ich meinen Eltern und Familie, die mich jederzeit unterstützt haben.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: „Vergleich von Akut- und Spättoxizitäten bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten behandelt mit definitiver Radiochemotherapie/Radiotherapie oder postoperativer Radiochemotherapie/Radiotherapie und vergleichbarer Tumorsituation mit besonderer Berücksichtigung des Stimmerhalts“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und verwendete Quellen stets als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe bisher weder diese noch eine andere Dissertation weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, den 16.05.2012

Marcella Szücs