Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Vergleichende Untersuchung der Effektivität einer Low-Level-Lasertherapie (LLLT) auf therapieinduzierte Akuttoxizität bei kurativer Radio-(Chemo)-Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bernhard Frerich

Einrichtung: Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätsmedizin Rostock

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andrea Rau
Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie/Plastische Operationen der Universitätsmedizin Greifswald

Vorgelegt von:

Annekatrin Marie Nagel | geb. am 16.07.1988 in Henstedt- Ulzburg

Jahr der Einreichung 2021

Jahr der Verteidigung 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004212

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1
1.1 EPIDEMIOLOGIE 1
1.2 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN 2
1.3 ANATOMISCHE LOKALISATION UND HISTOLOGIE 3
1.4 TNM-KLASSIFIKATION DER UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (UICC) 3
1.5 PROGNOSEFAKTOREN 4
1.6 ERSTSYMPTOMATIK 4
1.7 DIAGNOSTIK UND STAGING 5
1.8 THERAPIEPRINZIPIEN FÜR TUMOREN DES KOPF-HALS-BEREICHES 5
1.9 AKUTE NEBENWIRKUNGEN DER RADIO- UND RADIOCHEMOTHERAPIE 8
1.9.1 ORALE MUKOSITIS 8
1.9.2 DERMATITIS 10
1.10 CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN DER RADIO- UND RADIOCHEMOTHERAPIE 11
1.11 PROPHYLAXE UND THERAPIE DER AKUTEN MUKOSITIS 11
1.12 WIRKMECHANISMUS DER LOW LEVEL LASER THERAPIE 12
1.13 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT 13
II. PATIENTEN UND METHODEN 14
2.1 STUDIENDESIGN 14
2.2 LOW-LEVEL-LASER-GERÄT 16
2.3 LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE-PROTOKOLL 17
2.4 PATIENTEN 18
2.4.1 STRAHLENTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNGSKONZEPTE DER STUDIENPATIENTEN 18
2.4.2 GRUNDLAGEN DER BESTRAHLUNGSPLANUNG 19
2.5 ERHEBUNG DER PRIMÄREN ENDPUNKTE 21
2.5.1 EINSCHÄTZUNG DER MUKOSITIS 21
2.5.2 BEURTEILUNG DER PARAKLINISCHEN PARAMETER 22
2.5.3 BEURTEILUNG DER PEG-ERNÄHRUNG 22
2.5.4 BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN- UND ANTIMYKOTISCHEN THERAPIE 23
2.6 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE 23
2.7 TERTIÄRE ENDPUNKTE 23
2.7.1 EORTC QLQ30 FRAGEBOGEN VERSION 3.0 24
2.7.2 EORTC FRAGEBOGEN H&N35-MODUL 25

2.7.3 VERTEILUNG DES FRAGEBOGENS 26
2.7.4 AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS 26
2.8 STATISTISCHE METHODEN 27
2.9 PRÜFUNG DURCH DIE ETHIKKOMISSION 28
III. ERGEBNISSE 29
3.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENGRUPPEN 29
3.1.1 ALTER DER PATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE 29
3.1.2 KARNOFSKY-PERFORMANCE-INDEX (KPI) 29
3.1.3 KOMORBIDITÄTEN 30
3.1.4 ZIGARETTEN- UND ALKOHOLKONSUM 31
3.1.5 ONKOLOGISCHE DIAGNOSEN 32
3.1.6 TUMORSTADIEN 32
3.1.7 THERAPIESCHEMATA 33
3.2 PRIMÄRE ENDPUNKTE 34
3.2.1 AKUTE MUKOSITIS 34
3.2.2 PARAKLINISCHE PARAMETER 40
3.2.3 ENTERALE ERNÄHRUNG VIA PEG-SONDE 42
3.2.4 ANTIBIOTISCHE / ANTIMYKOTISCHE THERAPIE 42
3.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE 44
3.3.1 GESAMTÜBERLEBEN 44
3.3.2 LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN 45
3.3.3 FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN 46
3.4 TERTIÄRE ENDPUNKTE 47
3.4.1 AUSWERTUNG DER LEBENSQUALITÄT MIT DEN EORTC-FRAGEBÖGEN QLQ30 UND H&N35 47
3.4.2 VERGLEICH VON INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE 47
3.4.3 EORTC QLQ30 – VERGLEICH MIT DEN BEFUNDEN VON ARRARAS URDANIZ ET AL. 50
3.4.4 EORTC QLQ30 – VERGLEICH MIT DER DEUTSCHEN NORMALBEVÖLKERUNG 56
3.4.5 EORTC H&N35 – VERGLEICH MIT DEN BEFUNDEN VON ARRARAS URDANIZ ET AL. 60
IV. DISKUSSION 64
4.1 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT 64
4.2 KLINISCHER NUTZEN DER LOW LEVEL LASER THERAPIE 64
4.3 PATIENTENKOLLEKTIV 66
4.4 RISIKOFAKTOREN 67
4.5 THERAPIEASSOZIIERTE TOXIZITÄT 68

4.5.1 ORALE MUKOSITIS 68
4.5.2 PARAKLINISCHE PARAMETER 69
4.5.3 ENTERALE ERNÄHRUNG VIA PEG-SONDE 70
4.5.4 ANTIBIOTISCHE/ ANTIMYKOTISCHE THERAPIE 71
4.6 AUSWERTUNG DER ÜBERLEBENSZEITANALYSEN 71
4.6.1 GESAMTÜBERLEBEN 71
4.6.2 LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN 73
4.6.3 FERNMETASTASIERUNGSFREIES ÜBERLEBEN 73
4.7 LEBENSQUALITÄT 74
4.7.1 EORTC QLQ30-FRAGEBOGEN 75
4.7.2 EORTC H&N35-FRAGEBOGEN 76
4.8 FEHLERBETRACHTUNG 78
V. ZUSAMMENFASSUNG 80
VI. THESEN 82
VII. ABKÜRZUNGSSVERZEICHNIS 84
VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 86
IX. TABELLENVERZEICHNIS 89
X. FORMELVERZEICHNIS 90
XI. LITERATURVERZEICHNIS 91
XII. ANHANG 101
12.1 LEBENSLAUF 101
12.2 DANKSAGUNG 102
XIII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 103

I. EINLEITUNG

Die Radio- (RT) und Radiochemotherapie (RCT) ist eine entscheidende Therapiesäule im Rahmen der kurativen Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. Für nicht resektable Karzinome stellt die primäre RCT den therapeutischen Goldstandard dar. Auch nach erfolgreicher primärer Resektion ist aufgrund des hohen Rezidivrisikos häufig eine adjuvante RT / RCT indiziert.

Die RCT geht mit verschiedenen Akuttoxizitäten / Nebenwirkungen einher, wobei die orale Mukositis die größte Beeinträchtigung darstellt. Die bei einer enoralen Mukositis auftretenden Schmerzen und die Dysphagie, die in ausgeprägten Fällen bis hin zu einer Aphagie reichen kann, führen dazu, dass die meisten Patienten über eine Sonde enteral ernährt werden müssen. Die entzündeten Schleimhäute bieten zudem einen Nährboden für Bakterien und Pilze, wodurch Sekundärinfektionen und -besiedlungen häufig sind. Die veränderte Speichelkonsistenz und die Xerostomie begünstigen die mukosale Schädigung.

Da sich therapeutische Maßnahmen bei einer Mukositis überwiegend auf analgetische und supportive Maßnahmen beschränken, wird seit geraumer Zeit nach einer kausalen Therapiemöglichkeit gesucht. Die Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) gilt als aussichtsreiches Verfahren zur Reduktion der therapieassoziierten Mukositis.

1.1 EPIDEMIOLOGIE

2012- 2013 erkrankten in Deutschland 26.310 Patienten neu an Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Damit machten diese Entitäten 2,73 % aller Krebsneuerkrankungen aus. Männer waren mit 71,91 % deutlich häufiger betroffen als Frauen (28,09 %). Zudem erkranken Männer mit durchschnittlich 62 Jahren vier Jahre früher als Frauen. In Deutschland lag die Inzidenz für Kopf-Hals-Tumoren 2012–2013 bei 23/100.000 für Männer und bei 9/100.000 für Frauen (Petrosino et al. 2018; Kaatsch R. und Spix C. et al. 2017; Schütz J. et al. 2015).

In Mecklenburg-Vorpommern betrug die Inzidenz im gleichen Zeitraum für Tumoren der Mundhöhle und des Rachenraumes 31/100.000 bzw. 7,2/100.000 und für Kehlkopftumoren 8,1/100.000 bzw. 0,7/100.000 jeweils für Männer und Frauen. Der Krebsbericht für Mecklenburg-Vorpommern dokumentiert zwischen 2003 und 2013 eine steigende Inzidenz für Malignome des Mund- und Rachenraumes (siehe Abbildung 1). Bei den Männern war die Steigerung mit 1,7 % insgesamt gering. Bei Frauen betrug die Steigerung im selben Zeitraum 4 % (Kaatsch R. und Spix C. et al. 2017; Schütz J. et al. 2015).

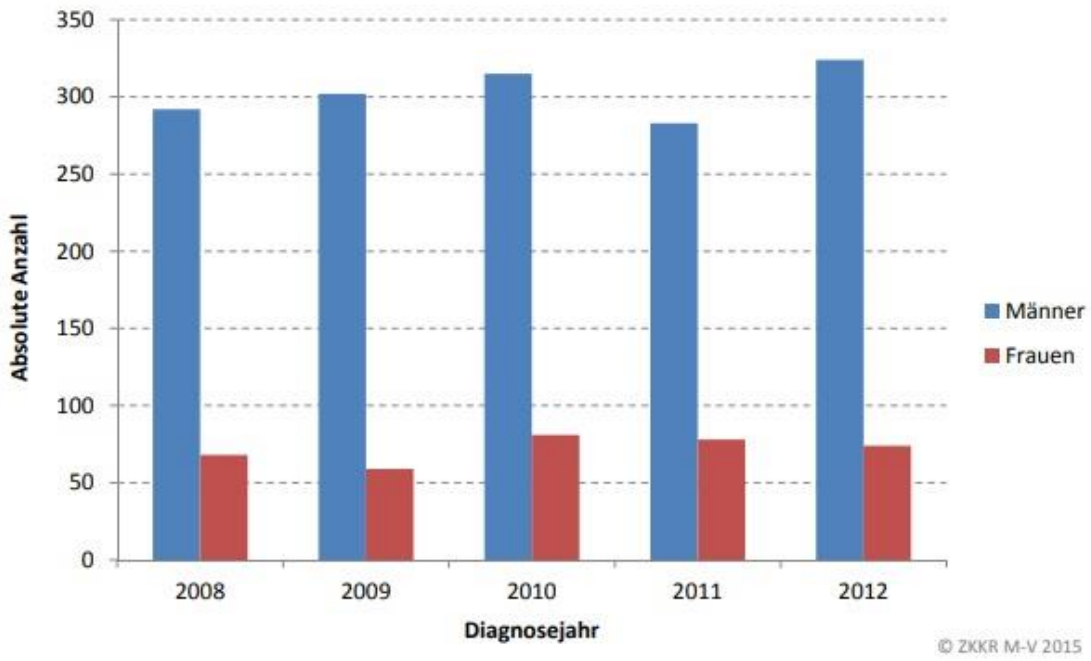

ABBILDUNG 1: ABSOLUTE ANZAHL DER BÖSARTIGEN NEUBILDUNGEN IN DER MUNDHHÖHLE UND IM RACHEN NACH GESCHLECHT FÜR DIE DIAGNOSEJAHREN 2008–2012 IN MECKLENBURG-VORPOMMERN (KAATSCH R. UND SPIX C. ET AL. 2017)

1.2 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN

Für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren wurden exogene, virale und berufsassoziierte Risikofaktoren identifiziert. Eine große Bedeutung haben exogene Noxen wie Zigarettenrauchen und der Konsum von hochprozentigem Alkohol. Insbesondere die Kombination beider Faktoren erhöht das Erkrankungsrisiko um ein Vielfaches (Zygogianni et al. 2011; Franceschi et al. 1999).

Als zusätzlicher Risikofaktor hat sich eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) erwiesen. Das Virus spielt vor allem für Malignome des Oropharynx eine Rolle. Schätzungsweise lassen sich aktuell ca. 40 % aller Oropharynx-Karzinome auf eine HPV-Infektion zurückführen (Schütz J. et al. 2015). Beim HPV werden Hoch- und Niedrigrisiko-Typen unterschieden. Zu den Hochrisiko-Typen zählen die Subgruppen 16, 18, 31, 33 und 35, zu den Niedrigrisiko-Typen die Subgruppen 6, 11, 34 und 40 (Kim et al. 2018). HPV-assoziierte Karzinome weisen eine p16-Überexpression auf (Won et al. 2010).

Ein weiterer viraler Risikofaktor ist das Epstein-Barr-Virus (EBV), das vermehrt in Plattenepithel-Karzinomzellen des Hals-Nasen-Ohren-(HNO)-Bereiches vorkommt (Kis et al. 2009). In über 75 % der Patienten mit Nasopharynx-Karzinomen ließen sich Antikörper gegen das EBV-Kapsidantigen nachweisen (Arends 2018).

Weiter gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Schwermetalle und Chemikalien (z. B. polychlorierte Biphenyle) bei der Entstehung von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches eine Rolle spielen (Petrosino et al. 2018).

1.3 ANATOMISCHE LOKALISATION UND HISTOLOGIE

Bei Kopf-Hals-Tumoren werden Tumoren der Lippe und Mundhöhle sowie Tumoren des Oro-, Naso- und Hypopharynx unterschieden. Die Tumoren des Oropharynx werden weiter in p16-positive und p16-negative Tumoren eingeteilt. Zu den Tumoren des Larynx gehören Tumoren der Supraglottis, der Glottis und der Subglottis. Weiter werden Tumoren der Kieferhöhle, der Nasenbeinhöhle und der Siebbeinzellen differenziert. Auch Tumoren der großen Speicheldrüsen und der Schilddrüse, das maligne Melanom des oberen Aero-Digestiv-Traktes (Wittekind 2017) und das zervikale CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary) wird zu den Kopf-Hals-Tumoren gezählt. Bei Letzterem handelt es sich um zervikale, häufig p16-positive Lymphknoten-Metastasen eines unbekannten Primarius (Axelsson et al. 2017) (siehe Tabelle 1).

TABELLE 1: AUFLISTUNG DER TUMOREN DES KOPF-HALS-BEREICHES NACH WITTEKIND (WITTEKIND 2017)

Auflistung Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches nach Wittekind	
Tumoren des Nasopharynx	
Tumoren des Oropharynx	p16-positive Oropharynxkarzinome p16-negative Oropharynxkarzinome
Tumoren der Mundhöhle	
Tumoren des Hypopharynx	
Tumoren des Larynx	Tumoren der Supraglottis Tumoren der Glottis Tumoren der Subglottis
Cervikales CUP-Syndrom	„Cancer of unknown primary“: cervikale Lymphknoten-metastasen eines unbekannten Primarius
Tumoren der Nasennebenhöhlen	Tumoren der Kieferhöhle Tumoren der Nasenbeinhöhle Tumoren der Siebbeinzellen
Tumoren der großen Speicheldrüsen	
Malignes Melanom des oberen Aero-Digestiv-Traktes	

Histologisch überwiegen Plattenepithel-Karzinome mit ca. 90 %. Adenokarzinome machen nur etwa 5 % der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich aus (Kaatsch R. und Spix C. et al. 2017). Weitere seltene Entitäten sind Schmincke-Tumoren (lymphoepitheliale Karzinome), adenoidzystische Karzinome, Lymphome, Sarkome und maligne Melanome (Karstens 2010).

1.4 TNM-KLASSIFIKATION DER UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (UICC)

Das von der UICC eingeführte TNM-System teilt Tumorerkrankungen nach der Ausdehnung des Primärtumors (T-Kategorie), dem Befall regionärer Lymphknoten (N-Kategorie) und der Fernmetastasierung (M-Kategorie) in die Stadien I bis IV ein. Die aktuelle Ausgabe berücksichtigt erstmals eine mögliche HPV-Assoziation bei der Einteilung des Krankheitsstadiums. Konkret wird der besseren Prognose HPV-assoziierter Karzinome durch eine weniger strenge

Beurteilung der regionären Lymphknoten-Metastasen Rechnung getragen. Die Einteilungskriterien der TNM-Klassifikation werden regelmäßig überarbeitet und an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Derzeit ist die 2017 veröffentlichte achte Auflage gültig (Wittekind 2017).

1.5 PROGNOSEFAKTOREN

Die Prognose eines Tumors des Kopf-Hals-Bereiches wird durch die Ausdehnung des Primärtumors, den histologischen Subtyp, eine mögliche HPV-Assoziation und den Allgemeinzustand des Patienten beeinflusst.

Bei der Einteilung der Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation sind die T- und N-Kategorie sowie der HPV-Status wesentliche Faktoren (Wittekind 2017). Ein positiver HPV-Status konnte als prognostisch günstiger Faktor identifiziert werden, da HPV-assoziierte Karzinome besser auf eine RCT ansprechen und ein höheres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigen (Marur et al. 2010). Prognostisch ungünstige Faktoren sind eine höhere T-Kategorie, insbesondere ein T4-Tumor mit Infiltration in umliegende Strukturen (Yamazaki et al. 1998 Mar-Apr; O'Brien et al. 2003 Nov), eine perineurale Infiltration (Pn1-Status), die ein Risikofaktor für ein Lokalrezidiv darstellt (McMahon et al. 2003 Aug), und eine große Anzahl befallener Lymphknoten. Besonders nachteilig ist eine Beteiligung kaudaler Lymphknoten-Stationen und ein kapselüberschreitendes Metastasenwachstum (Tankéré et al. 2000).

Bei einer kurativen Resektion ist ein tumorfreier Resektionsrand ein wichtiger prognostischer Faktor. Dabei wird zwischen einem positiven (< 1 mm), einem knappen (1–3 mm) und einem ausreichenden Resektionsrand (≥ 5 mm) unterschieden. Ein positiver oder knapper Resektionsrand erhöht das Lokalrezidiv-Risiko (Kovács 2004).

Therapieunabhängig wurden eine Tumorhypoxie und eine Anämie des Patienten als negative prognostische Faktoren mit schlechteren Überlebensraten und schlechterem Therapieansprechen aufgrund einer Radioresistenz beschrieben (Daly et al. 2003; Nordsmark et al. 2005).

1.6 ERSTSYMPTOMATIK

Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches werden häufig erst bei fortscheitendem Tumorwachstum symptomatisch. Zu den häufigsten Symptomen zählen Halsschmerzen, Dysphagie, Fremdkörpergefühle und eine kloßige Sprache. Je nach Tumorlokalisation können spezifische Symptome auftreten, wie Zahnlockerungen bei Mundhöhlen-Karzinomen, in das Ohr ausstrahlende Schmerzen bei Oropharynx-Karzinomen oder Heiserkeit bei Hypopharynx-Karzinomen (Wannenmacher et al. 2013; Bamberg et al. 2009). Die bei ausgedehnteren Hypopharynx-Karzinomen vorkommenden Schwellungen und Lymphadenopathien machen bei bis zu 10 % der Betroffenen eine Tracheostoma-Anlage notwendig. Ulzerierend wachsende Tumoren jedweder Lokalisation bergen außerdem ein Blutungsrisiko (Bamberg et al. 2009).

Patienten mit HPV-positiven Oropharynx-Karzinomen geben als Erstsymptomatik häufig eine zervikale Lymphknoten-Schwellung an, wohingegen bei Patienten mit HPV-negativen Oropharynx-Karzinomen Halsschmerzen zunächst im Vordergrund stehen (McIlwain et al. 2014).

1.7 DIAGNOSTIK UND STAGING

Bei Verdacht auf einen Tumor im Kopf-Hals-Bereich sollten entsprechend der aktuellen Empfehlung der European Society for Medical Oncology (ESMO) eine umfassende Anamnese, klinische Untersuchung, Bildgebung und histologische Sicherung erfolgen. Bei der Anamnese ist die zahnärztliche Patientenhistorie und mögliche Expositionen gegenüber Risikofaktoren zu berücksichtigen. Hinsichtlich des weiteren diagnostischen Algorithmus besteht eine Übereinstimmung zwischen der ESMO-Guideline und der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zum Mundhöhlen-Karzinom, die sich gegenwärtig in Konsultationsfassung befindet (AWMF 2019).

Zur Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknoten-Status wird eine Magnetresonanztomografie (MRT) oder eine Computertomografie (CT) des Halses empfohlen. Bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumors (Stadium III / IV) muss eine pulmonale Metastasierung mittels CT-Thorax ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf eine viszerale Metastasierung sollte eine Sonografie oder CT des Abdomens erfolgen (AWMF 2019; Machiels et al. 2020). Die pathologische Beurteilung sieht auch den molekularpathologischen Nachweis des p16-Status vor. Da die Inzidenz synchroner Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes zwischen 4 und 33 % liegt, sollten gemäß der aktuellen ESMO-Guideline im Rahmen der Primärdiagnostik und Nachsorge Panendoskopien erfolgen (Haughey et al. 1992; Machiels et al. 2020). Fakultativ empfiehlt die ESMO bei Verdacht auf einen synchronen Zweittumor des oberen Aerodigestivtraktes eine Bronchoskopie und Ösophagoskopie (Machiels et al. 2020).

Obligatorisch ist die Vorstellung des Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz, bei der sämtliche diagnostischen Ergebnisse und Aspekte besprochen werden (Machiels et al. 2020).

1.8 THERAPIEPRINZIPIEN FÜR TUMOREN DES KOPF-HALS-BEREICHES

Grundsätzlich sollte die Behandlung eines Tumors des Kopf-Hals-Bereiches durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz in Kenntnis des primären Stagings und unter Berücksichtigung individueller patientenbezogener Aspekte festgelegt werden. Beteiligte Disziplinen sind die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die HNO-Heilkunde, die Onkologie, die Pathologie, die Radiologie und die Strahlentherapie.

Die Optionen einer stadienadaptierten kurativen Therapie umfassen eine alleinige Resektion, eine alleinige RT, eine kombinierte RCT oder Radioimmuntherapie und eine Kombination aus Operation, RT und Systemtherapie.

Da derzeit eine aktuelle deutsche S3-Leitlinie fehlt, wird im Folgenden die aktuelle ESMO-Guideline (siehe Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4) und die AWMF-Konsultationsfassung zum Mundhöhlen-Karzinom, Version 3 aus dem Dezember 2019, dargestellt (Machiels et al. 2020; AWMF 2019).

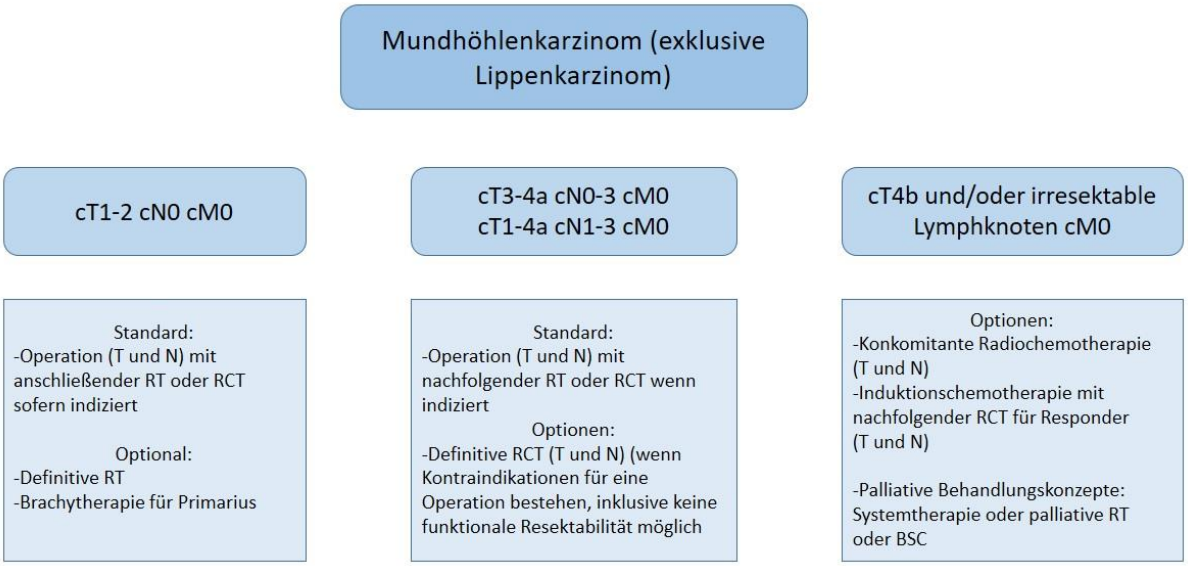

ABBILDUNG 2: THERAPIEALGORITHMUS FÜR MUNDHÖHLEN-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020)
RCT = RADIOCHEMOTHERAPIE, RT = RADIOTHERAPIE

Für lokal begrenzte Karzinome der Stadien I und II sind die Operation oder eine lokale RT gleichwertige Therapieoptionen mit vergleichbarer lokaler Kontrolle. Da prospektive vergleichende Daten fehlen, sollte die Therapieentscheidung patientenbezogen getroffen werden. Standardtherapien für lokal fortgeschrittene Karzinome der Stadien III und IV sind Operationen mit adjuvanter RT / RCT oder eine definitive RCT. Letztere ist bei inoperablen Tumoren indiziert, oder wenn bei einer Tumorresektion starke funktionelle Einschränkungen zu erwarten sind (Machiels et al. 2020).

Bei der Operation sollte grundsätzlich immer eine R0-Resektion mit ausreichendem Resektionsrand angestrebt werden. Der minimale Resektionsrand sollte dabei ≥ 5 mm, bei Glottis-Karzinomen 1–2 mm betragen (Arends 2018).

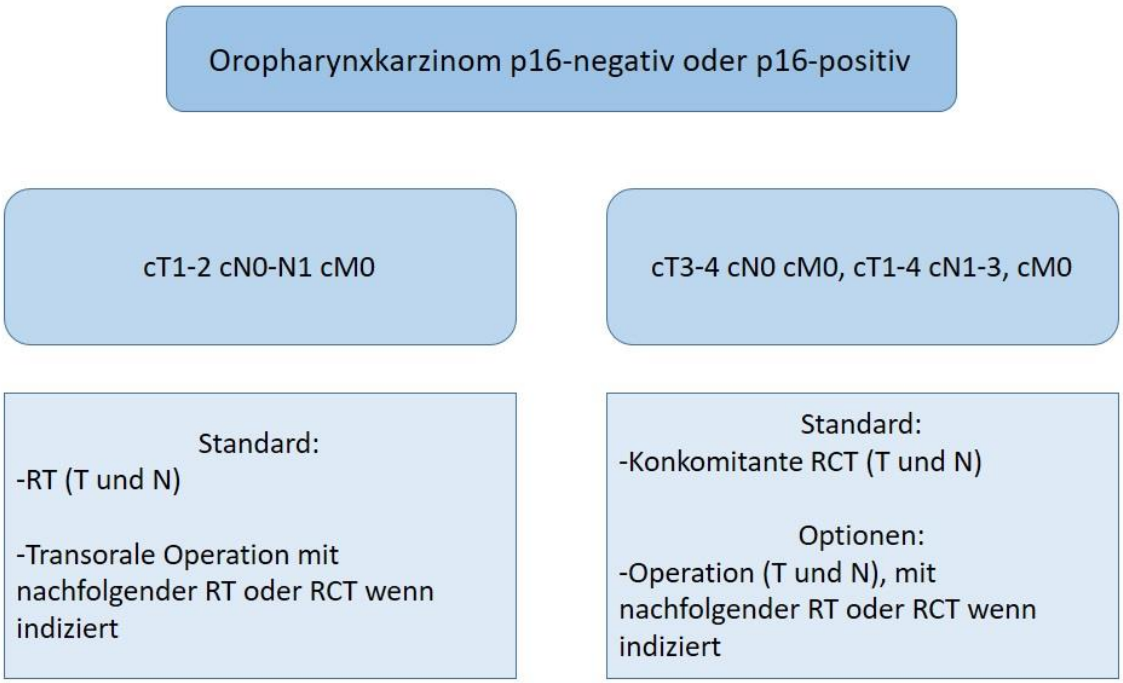

ABBILDUNG 3: THERAPIEALGORITHMUS FÜR OROPHARYNX-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020)
P16 = PROTEIN DES HUMANEN PAPILLOMAVIRUS, RCT = RADIOCHEMOTHERAPIE, RT = RADIOTHERAPIE

Da Patienten mit HPV-assoziierten, p16-positiven Oropharynx-Karzinomen oftmals jünger sind und eine günstigere Prognose aufweisen, liegt bei dieser Patientengruppe ein besonderer Fokus auf dem Organerhalt und einer langfristig guten Lebensqualität nach der Tumortherapie (siehe Abbildung 3). Die ORATOR-Studie zum Vergleich der posttherapeutischen Lebensqualität von Patienten nach transoraler roboterassoziierter Resektion (TORS) und nach definitiver RT / RCT konnte bislang keine Überlegenheit eines Verfahrens detektieren, wobei die Langzeitergebnisse derzeit noch ausstehen (Nichols et al. 2019).

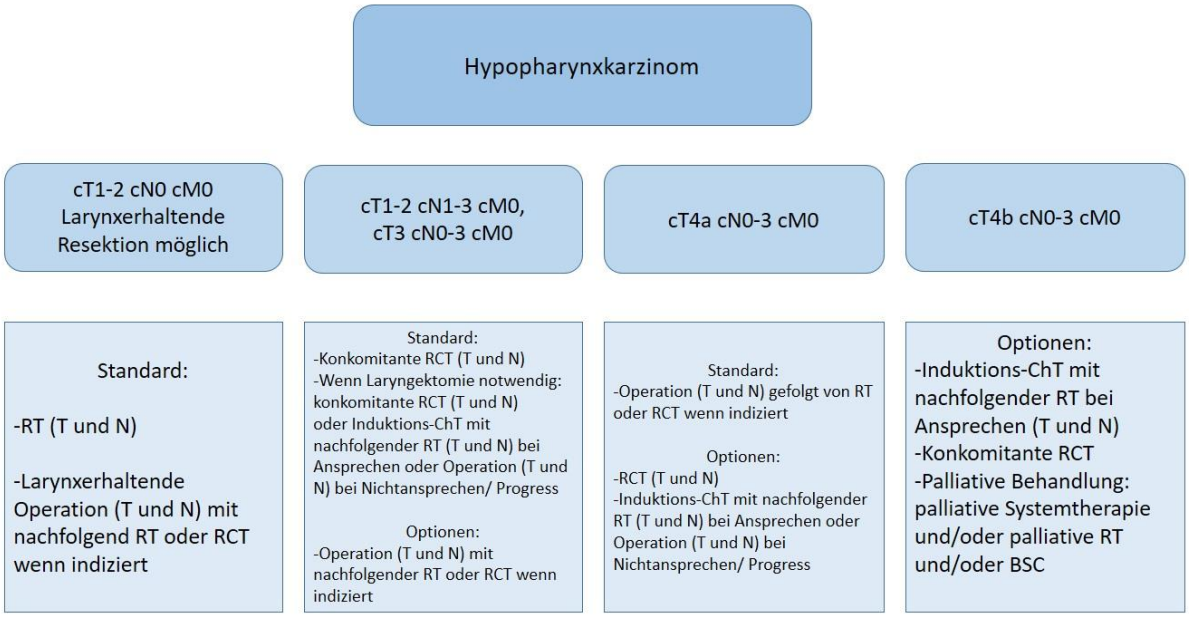

ABBILDUNG 4: THERAPIEALGORITHMUS FÜR HYPOPHARYNX-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020)
BSC = BEST SUPPORTIVE CARE, CHT = CHEMOTHERAPIE, RCT = RADIOCHEMOTHERAPIE, RT = RADIOTHERAPIE

1.9 AKUTE NEBENWIRKUNGEN DER RADIO- UND RADIOCHEMOTHERAPIE

Akute Nebenwirkungen der RT treten während des Behandlungszeitraumes auf und können bis 90 Tage nach Abschluss der RT anhalten. Die orale Mukositis ist eine akute Toxizität, die während und nach der Behandlung die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Sie tritt bei definitiven und adjuvanten Behandlungskonzepten gleichermaßen auf.

1.9.1 ORALE MUKOSITIS

Eine enorale Mukositis beschreibt eine Reizung, Entzündung und Schädigung der Mundschleimhaut, einhergehend mit Rötung, Schwellung und Wundheit. Klinisch zeichnet sich die enorale Mukositis durch eine Dysphagie und Schmerzen aus. Eine RT-assoziierte Mukositis tritt meist ab einer kumulativen Strahlendosis von 20,0 Gy auf (van der Schueren et al. 1990) und wird in vier Grade eingeteilt. Schleimhautentzündungen Grad III und IV werden häufig als „höhergradige Mukositis“ zusammengefasst. Die akute, höhergradige Mukositis gehört zu den häufigsten Ursachen für Behandlungsunterbrechungen während der RT (Trotti 2000). Da eine Verlängerung des Bestrahlungszeitraumes und Verzögerung der Therapie eine verschlechterte lokale Kontrolle nach sich zieht (Duncan et al. 1996; Robertson et al. 1998), gebührt betroffenen Patienten besondere Aufmerksamkeit. Weiter ist jede Unterbrechung der Behandlung mit einem deutlichen Anstieg der Therapiekosten verbunden (Elting et al. 2007).

Einteilung der oralen Mukositis

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und die europäische European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, Common Toxicity Critera (CTC)) führen weitgehend ähnliche Kriterien für die Gradeinteilung der oralen Mukositis auf (siehe Tabelle 2).

TABELLE 2: ORALE MUKOSITIS – GRADEINTEILUNG NACH WHO, CTC UND RTOG

Einteilung der oralen Mukositis nach WHO (World Health Organisation)	
Grad 0	keine orale Mukositis
Grad I	Erythem (Rötung), Brennen und beginnende Wundheit
Grad II	Ulcerationen, starke und persistierende Schmerzen, feste Nahrung möglich
Grad III	Ulcerationen, starke und persistierende Schmerzen, feste Nahrung nicht möglich
Grad IV	tiefe Ulcerationen, keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme möglich
Einteilung der oralen Mukositis nach CTC (Common Toxicity Criteria)	
Grad 0	keine orale Mukositis
Grad I	geringe Wundheit, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
Grad II	mäßig schmerzhafte Erosionen, Ödeme oder Erytheme, feste Nahrung möglich
Grad III	stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulcera, flüssige Nahrung notwendig.
Grad IV	stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulcera, enterale oder parenterale Ernährung notwendig.
Einteilung der oralen Mukositis nach RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)	
Grad 0	keine orale Mukositis
Grad I	Erytheme, Wundsein, milde Schmerzen
Grad II	kleinfleckige Erosionen; Sekretion und Beläge; milde Analgesie notwendig
Grad III	großflächige Erosionen / Fibrinbeläge; Analgesie (ggf. Opioide) notwendig
Grad IV	Grad 3 und zusätzlich blutige Ulcera und/oder Nekrosen

Pathomechanismus der oralen Mukositis

Der Pathomechanismus der Mukositis umfasst mehrere Phasen. Zunächst kommt es durch ein toxisches Agens (z. B. RT, Chemotherapie) zu einer direkten (DNA-Schädigung) oder indirekten (über reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies) Zellschädigung. Im zweiten Schritt werden Transkriptionsfaktoren wie Activator Protein 1 (AP1) und Nuclear-Factor Kappa B (NFκB) aktiviert, die wiederum die Expression von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, Interleukinen, Adhäsionsmolekülen und Prostaglandinen modulieren (Sonis 2004). Durch die vermehrte Synthese der inflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNFα), Interleukin-(IL)-1β und IL-6 werden die Schleimhäute geschädigt. Ein positiver Feedback-Mechanismus potenziert die geschilderten Abläufe (Sonis 2004). Die Interaktion molekularer Komponenten unter Beteiligung von Makrophagen führt zu zellulären Veränderungen, einschließlich Apoptose und Gewebshypoplasie mit Abnahme der Epithelfunktion. Diese Inflammation kann durch bakterielle Superinfektionen weiter gesteigert werden, da Zellwandprodukte aus kolonisierenden Bakterien in der Submukosa zu inflammatorischen Reaktionen führen (Engels-Deutsch et al. 2003).

Klinisches Bild der oralen Mukositis

Das erste klinische Zeichen einer oralen Mukositis ist ein Erythem mit kleineren Wunden. Die ersten Beschwerden äußern Patienten meist nach einer applizierten Strahlendosis von 20–30 Gy, was bei einer konventionell fraktionierten Behandlung der dritten Behandlungswoche entspricht (van der Schueren et al. 1990). Im weiteren Verlauf nehmen die Wundheit und Ödeme zu; die Patienten leiden zunehmend unter Schmerzen, Schluckbeschwerden und einer eingeschränkten Mundöffnung. Da die gesamte strahlenexponierte Schleimhaut reagiert, kann die RT einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung unter Einbezug des Lymphabflussgebietes zu großflächigen Läsionen und schweren Wunden führen.

Bei einer höhergradigen Mukositis ist eine orale Aufnahme fester Nahrung nicht mehr ausreichend möglich. Bei einer Maximalausprägung können die Patienten kaum noch Flüssigkeit zu sich nehmen, sodass eine Kachexie, eine Dehydrierung und ein Nährstoffmangel drohen. Patienten, bei denen mit einer therapieassoziierten Mukositis zu rechnen ist, sollten daher bereits vor Beginn der Bestrahlung eine Ernährungssonde (z. B. Perkutane Endoskopische Gastrostomie-(PEG)-Sonde) oder ein Portsystem erhalten, um ihre Ernährung sicherzustellen (Wannenmacher et al. 2013).

1.9.2 DERMATITIS

Die mitbehandelte Haut reagiert ebenfalls auf die Strahlenexposition. Ab einer Dosisexposition von 50,0 Gy steigt das Risiko für höhergradige Hautreaktionen deutlich an (Ginot et al. 2010). Die Radiodermatitis wird nach den CTC ähnlich der Mukositis in vier Grade eingeteilt (siehe Tabelle 3).

TABELLE 3: DERMATITIS EINTEILUNG NACH DEN COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) (NATIONAL CANCER INSTITUTE 2020)

Einteilung der Radiodermatitis nach CTC (Common Toxicity Criteria)	
Grad 0	keine Radiodermatitis
Grad I	leichtes Erythem und trockene Desquamation
Grad II	deutliches Erythem oder fleckige feuchte Desquamation, räumlich begrenzt und überwiegend im Bereich von Hautfalten
Grad III	konfluierende feuchte Desquamation mit einem Durchmesser > 1,5 cm; narbiges Erythem
Grad IV	Hautnekrose oder Ulcerationen aller Hautschichten, eventuell mit Blutungen einhergehend

Die Ausprägung der Dermatitis wird durch eine kombinierte RCT zumeist verstärkt. Obwohl die akute Radiodermatitis einige Wochen nach Abschluss der RT abheilt, kann sich in Abhängigkeit vom Therapiekonzept und von der individueller Konstitution auch eine chronische Dermatitis entwickeln (Seité et al. 2017).

1.10 CHRONISCHE NEBENWIRKUNGEN DER RADIO- UND RADIOCHEMOTHERAPIE

Unter chronischen Nebenwirkungen der RT werden Nebenwirkungen verstanden, die ab dem 91. posttherapeutischen Tag bestehen oder auftreten. Dabei kann es sich um chronifizierte Akutnebenwirkungen oder neu entstehende Beschwerden handeln (Taibi et al. 2014). Die Mehrzahl der posttherapeutischen Toxizitäten entwickelt sich im Laufe der ersten drei Jahre nach abgeschlossener RT. Selten treten Beschwerden später auf oder sind progredient (Trotti 2000).

Chronisches Lymphödem

Ein submentales und/oder zervikales Lymphödem wird durch eine eingeschränkte Drainage, z. B. nach Neck-Dissection, verursacht. Das klinische Erscheinungsbild reicht von einem dezenten, kaum sichtbaren submentalen oder gesichtsbetonten Ödem bis hin zu einer massiven Elephantiasis, einhergehend mit Schmerzen, Druckgefühlen und motorischen Einschränkungen. Laut Studien entwickeln über 50 % der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein Lymphödem (Deng et al. 2012). Die Beschwerden treten nicht selten nach bereits abgeschlossener RT auf und können über Monate und Jahre hinweg anhalten. Wichtigste therapeutische Säule ist die manuelle Lymphdrainage (Smith und Lewin 2010).

Chronische Xerostomie

Durch eine Radioexposition der Speicheldrüsen kann es zu einer verminderten Speichelflussrate kommen. Diese tritt bereits nach einer parotisn Exposition von ca. 15,0 Gy auf. Um eine schwere Xerostomie (mit einer Speichelflussrate < 25 % des individuellen Ausgangswertes) zu vermeiden, sollte die mittlere Dosis (arithmetischer Mittelwert der Energiedosis im jeweiligen Volumen) einer Speicheldrüse bei < 20,0 Gy oder beider Speicheldrüsen bei < 25,0 Gy liegen (Deasy et al. 2010). Durch eine zähere Speichelkonsistenz verändert sich die bakterielle Flora; orale Soorinfektionen werden begünstigt. Infolgedessen steigt auch das Risiko für Karies, Parodontitis und Zahnextraktionen (Grötz et al. 2001; Pinna et al. 2015).

Kutane Spätfolgen der Strahlentherapie

Zu den kutanen Spätfolgen der RT zählen subkutane Fibrosen, sklerotische Atrophien, Hyper- oder Depigmentierungen, Teleangiektasien und Alopezien. Teleangiektasien, Fibrosen und Atrophien treten zumeist erst Monate nach Abschluss der Therapie auf und persistieren (Glastonbury et al. 2010 Aug).

1.11 PROPHYLAXE UND THERAPIE DER AKUTEN MUKOSITIS

In der S2-Leitlinie „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) wurden Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis erarbeitet (DEGRO 2015).

Zur Prophylaxe der oralen Mukositis wird eine sorgfältige Mundpflege mit regelmäßiger Zahnreinigung und milden Mundspüllösungen empfohlen (DEGRO 2015) (Keefe et al. 2007). Eine Studie wies eine signifikante Verringerung der RT-assoziierten Mukositis durch die prophylaktische Anwendung Benzydamin-haltiger Mundspüllösungen nach. Dieser positive Effekt betraf jedoch nur Patienten, die konventionell fraktioniert mit einer Dosis ≤ 60,0 Gy behandelt wurden (Epstein et al. 2001). Dennoch billigt die Leitlinie aufgrund „nachweisbarer positiver Tendenzen“ den Einsatz des anti-inflammatorisch und analgetisch wirkenden Medikamentes als Mundspülung (DEGRO 2015). Zum prophylaktischen Einsatz des zytoprotektiv wirkenden Medikamentes Amifostin kommentiert die Supportiv-Leitlinie der DEGRO die widersprüchliche Studienlage und enthält sich einer Empfehlung.

Die Leitlinie empfiehlt bei einer manifesten oralen Mukositis eine regelmäßige Inspektion der Mundhöhle, eine Erfassung und Dokumentation der Beschwerden und eine angepasste Supportivtherapie, wobei primär topische Schmerzmittel zur Linderung der Beschwerden eingesetzt werden sollen (DEGRO 2015).

Die LLLT wird in der Leitlinie aufgrund einer unzureichenden Studienlage nicht explizit empfohlen, ein positiver Effekt wird ihr aber zugesprochen.

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Supportivtherapie in der Onkologie“ der AWMF entsprechen in weiten Teilen der DEGRO-Leitlinie (AWMF 2020). Auch die AWMF empfiehlt zur Prophylaxe regelmäßige Mundspülungen, eine sorgfältige Zahnpflege, das Vermeiden von Noxen wie Alkohol und Zigarettenrauchen und eine regelmäßige Inspektion der Mundhöhle (AWMF 2020). Zur LLLT gibt auch diese Leitlinie aufgrund von mangelnder Evidenz keine ausdrückliche Empfehlung.

1.12 WIRKMECHANISMUS DER LOW LEVEL LASER THERAPIE

In einer Studie von Schartinger et al. zur Wirkung von LLLT auf verschiedene Zelllinien zeigten Fibroblasten eine signifikante Proliferationssteigerung und Schleimhaut- sowie Schleimhaut-Karzinomzellen eine signifikante Proliferationsabnahme. Weiter wurde ein pro-apoptotischer Effekt der LLLT für die Mundschleimhaut-Karzinomzellreihe beobachtet. Diese Befunde sprechen gegen eine Stimulation des Wachstums epithelialer Tumoren durch die LLLT (Schartinger et al. 2012).

Zu konträren Ergebnissen kam eine in vitro Studie aus 2018 mit Plattenepithel-Karzinomzell- und Schleimhautzelllinien, die einen proliferativen Effekt der LLLT auf die Tumorzellen, einhergehend mit einer erhöhten pAKT- (phosphorylierte RAC-α Serin/Threonin-Protein Kinase), pERK- (phosphorylierte extrazelluläre [signal]regulierte Kinase) und Ki67-Expression beobachten (Bamps et al. 2018). In einer weiteren Studie proliferierten Plattenepithel-Karzinomzellen unter LLLT ab einer Energiemenge von 1,0 J/cm² (Gomes Henriques et al. 2014). Somit scheint die LLLT eine proliferative Wirkung auf isolierte Schleimhautzellkulturen auszuüben.

In einer aktuellen Literaturrecherche wurden aber keine Hinweise auf eine tumorstimulierende Wirkung in vivo gefunden. Vielmehr zeigte die LLLT in Mäusen mit B16F10-Melanomen und

oralen Karzinomen eine tumorhemmende Wirkung. Neben einem verminderten Tumorwachstum kam es unter LLLT zu einer gesteigerten Invasion von Immunzellen, vor allem T-Lymphozyten und Dendritischen Zellen in das betroffene Gebiet, zu eine Reduktion angiogenetischer Makrophagen innerhalb des Tumors und zu einer Normalisierung der Gefäßstrukturen (Ottaviani et al. 2016).

Laut einer in vitro Studie beruht die anti-inflammatorische Wirkung der LLLT auf einer Senkung der IL-6- und IL-8-Konzentration im behandelten Gebiet. In dieser Studie zeigten gingivale Fibroblasten nach LLLT eine verbesserte Wundheilung (Basso et al. 2016). Die Bedeutung der Fibroblastenproliferation auf die Kondition der Schleimhaut während einer radioonkologischen Behandlung untersuchten japanische Forscher an Goldhamstern. Eine radioinduzierte Mukositis der Mundschleimhaut heilte deutlich schneller ab, wenn die Tiere mit einem Trafermin-haltigen Gel behandelt wurden. Trafermin ist eine rekombinante Form des basic fibroblast growth factor (bFGF), der wie andere Mitglieder der FGF-Familie, eine breite mitogene, reparative und zellsti-mulierende Aktivität aufweist (Sumikawa et al. 2017).

Die Steigerung der Fibroblastenproliferation und die Ausschüttung gewebefördernder Mediatoren scheint demnach die Schleimhautheilung zu begünstigen.

1.13 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

In den aktuellen Leitlinien zur Therapie der oralen Mukositis wird die LLLT aufgrund der unzureichenden klinischen Daten nur am Rande berücksichtigt. Eine abschließende Beurteilung dieses physikalischen und nicht invasiven Verfahrens zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis ist gegenwärtig nicht möglich. Ziel der vorliegenden prospektiven Studie ist es daher, am eigenen Patientenkollektiv die Wirksamkeit und den Stellenwert der LLLT zu untersuchen.

II. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine nicht randomisierte kontrollierte Interventionsstudie. Das Studiendesign, die Untersuchungsgruppen und die primären / sekundären Endpunkte sind in Abbildung 5 dargestellt.

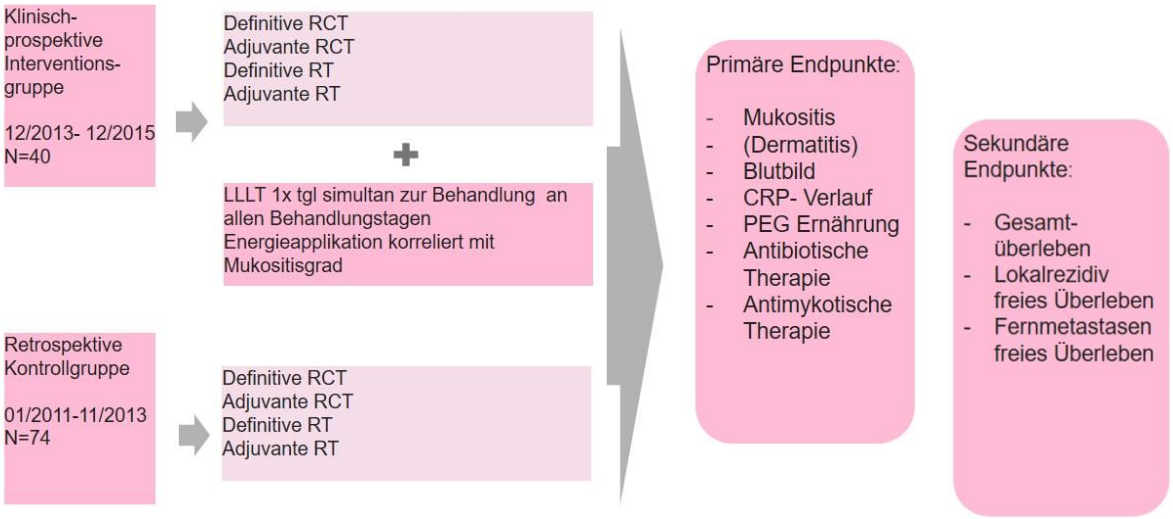

ABBILDUNG 5: STUDIENDESIGN MIT PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN ENDPUNKTEN
CRP = C-REAKTIVES PROTEIN, LLLT = LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE, PEG = PERKUTANE ENDOSKOPISCHE GASTROSTOMIE, RCT = RADIOCHEMOTHERAPIE, RT = RADIOTHERAPIE

Zunächst wurde eine Reihe von Patienten mittels LLLT simultan zur RT / RCT behandelt (Interventionsgruppe, IG). Diese klinisch-prospektive Teiluntersuchung erfolgte im Zeitraum von Dezember 2013 bis Dezember 2015 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock. Die Kontrollgruppe (KG I) bestand aus retrospektiv ausgewerteten Patienten, die von Januar 2011 bis November 2013 mit einer RT / RCT behandelt worden waren.

Als primäre Endpunkte wurden die wöchentliche Ausprägung der Mukositis, Veränderungen des Blutbildes und des Wertes für das C-reaktive Protein (CRP), der früheste Zeitpunkt einer antibiotischen und antimykotischen Therapie sowie der früheste Zeitpunkt einer regelmäßigen enteralen Ernährung via PEG-Sonde erhoben.

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden das Gesamtüberleben sowie das lokalrezidiv- und das fernmetastasenfreie Überleben beider Studiengruppen mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bestimmt.

Als tertiärer Endpunkt wurde die Lebensqualität der IG im Laufe der Therapie mittels EORTC-Fragebögen ermittelt und mit einer zweiten Kontrollgruppe (KG II) verglichen (siehe Abbildung 6). Diese wurde im Zeitraum von Januar 2019 bis Februar 2020 ohne LLLT in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock behandelt.

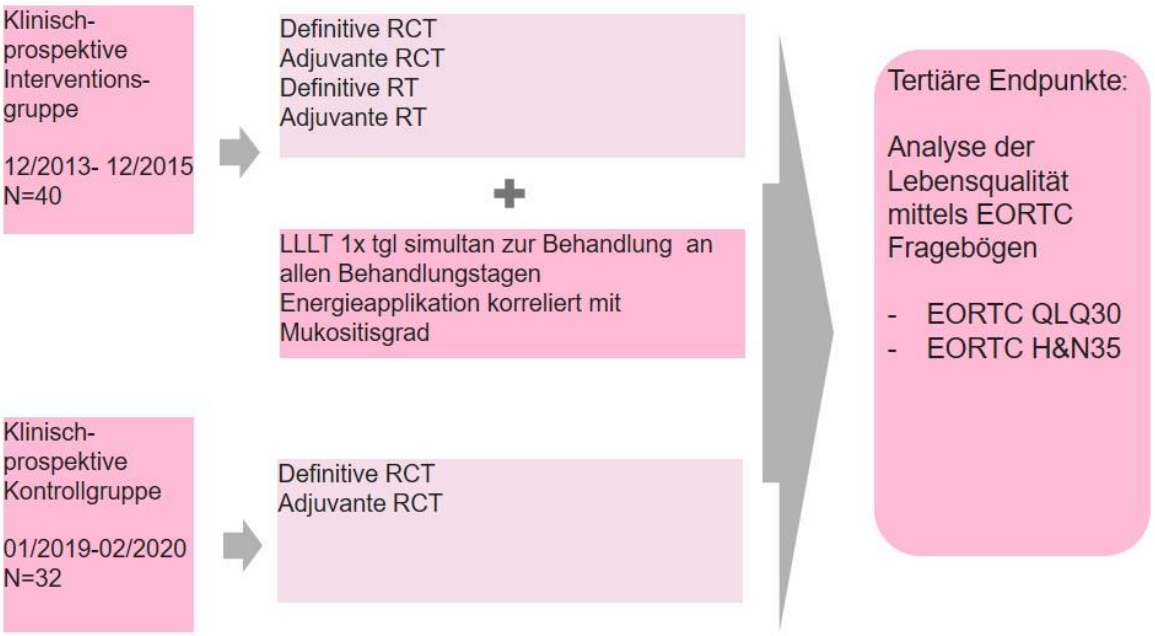

ABBILDUNG 6: STUDIENDESIGN TERTIÄRE ENDPUNKTE
EORTC = EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER, H&N35 / QLQ30 = FRAGEBÖGEN, LLLT = LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE, RCT = RADIOCHEMOTHERAPIE, RT = RADIOTHERAPIE

2.2 LOW-LEVEL-LASER-GERÄT

Verwendet wurde ein Flächenlaser der Firma Heltschl© Medizintechnik (Heltschl© GmbH, Niederndorf 30, A-4713 Schlüsslberg). Das Gerät besteht aus einer Bedienstation, einem Stativ und einem Laserstrahler (siehe Tabelle 4).

TABELLE 4: TECHNISCHE DATEN DES LOW-LEVEL-LASER-GERÄTES

Technische Daten Bedienstation	
Type:	Bedienstation FL-NT
Netzspannung:	230 VAC, 50 Hz
Stromaufnahme:	maximal 92 mA
Netzsicherungen:	125 mA träge
Ausgang Laserstrahler:	4,5 VDC, maximal 750 mA strombegrenzt
Zeiteinstellung:	1–59 min in 1 min-Schritten
Abmessungen:	290 (B) x 115 (H) x 250 (T) mm
Gewicht:	2,0 kg
Technische Daten Stativ	
Type:	Stativ FL-ST
Gesamthöhe:	1580 mm
Spannweite:	1000 mm
Mobilität:	fahrbar und fixierbar
Technische Daten Laserstrahler	
Type:	FL 3500
Ausgangsleistung:	350 mW
Wellenlänge:	660 nm
Stromaufnahme:	650 mA
Spannung Laser:	4,5 VDC
Spannung Steuerung:	12 V
Nominal Ocular Hazard Distance (NOHD):	0,180 m
Strahldivergenz:	0,435 rad
Messtoleranz der Ausgangsleistung:	± 0,22 dB

Die applizierte Energie wird in J/cm² angegeben und errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Energie}\left(\frac{\text{J}}{\text{cm}^2}\right) = \text{Laserleistung (W)} \times \text{Bestrahlungszeit (sek.)}$$

Oder

$$\text{Bestrahlungszeit (sek.)} = \frac{\text{Energie}\left(\frac{\text{J}}{\text{cm}^2}\right)}{\text{Laserleistung (W)}}$$

FORMEL 1: BERECHNUNG DER ENERGIE FÜR DIE LASERBEHANDLUNG (HELTSCHL GMBH 12/2012)

Bei dem Gerät besteht die Möglichkeit, die Bestrahlungszeit anhand der Behandlungsfläche und Laserenergie zu berechnen und das Gerät entsprechend zu programmieren. Weiter kann die Bestrahlungszeit durch das Lasergerät berechnet werden. Hierfür müssen die Behandlungsfläche und die gewünschte Energiedosis in das Bestrahlungszeitberechnungssystem eingegeben werden (Heltschl GmbH 12/2012). Es erfolgte die die Dosiseingabe über die Kontrolle der Bestrahlungszeit.

2.3 LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE-PROTOKOLL

Die Patienten der IG wurden aus vier Einstrahlrichtungen behandelt (siehe Abbildung 7):

- Die Wangenregion beidseits wurde jeweils von lateral behandelt.
- Die Submandibularregion wurde von ventro-kaudal behandelt.
- Die enorale Schleimhaut wurde bei geöffnetem Mund von anterior behandelt

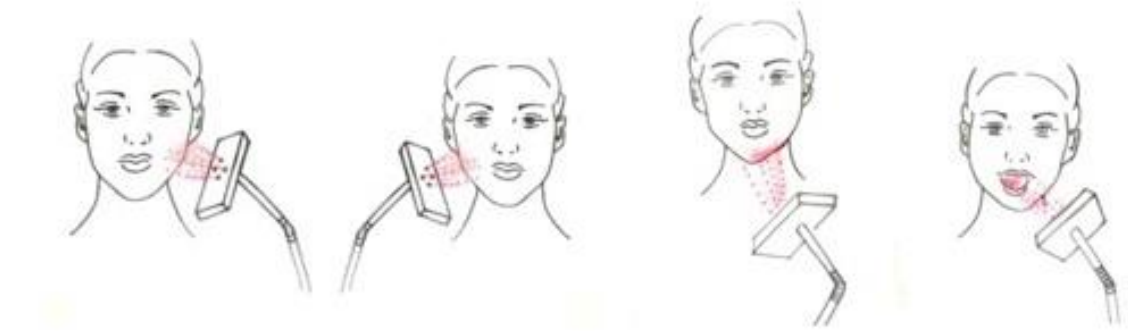

ABBILDUNG 7: EINSTRAHLRICHTUNGEN DER LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE (LLLT)
(BILDQUELLE: EIGENE ANFERTIGUNG A. NAGEL)

Die Einstellung des Laserstrahlers erfolgte mit Hilfe des beweglichen Stativs. Der Laserstrahler befand sich wenige Zentimeter von der Hautoberfläche- bzw. Mundöffnung des Patienten entfernt.

Zum Schutz der Augen trugen die Patienten und die behandelnde Person Schutzbrillen. Die Behandlung fand in einem abgeschlossenen Raum statt und das Lasergerät wurde stets zur von der Tür abgewandten Seite ausgerichtet. Während der Behandlung wurde überdies ein Warnschild an der Tür angebracht, welches auf den Einsatz des Laserstrahlers hinwies.

Die applizierte Dosis korrelierte mit der Ausprägung der Mukositis, welche nach CTC eingeschätzt wurde. Zunächst wurden in jeder Einstrahlrichtung ca. 3,0 J/cm² appliziert. Die Behandlungszeit betrug 3 Minuten pro Einstrahlrichtung und 12 Minuten insgesamt. Bei einer höhergradigen Mukositis (Grad 3 und 4) wurde die Energiemenge auf ca. 6,0 J erhöht, indem die Laserzeit auf 7 Minuten pro Einstrahlrichtung erhöht wurde. Die Gesamtbehandlungszeit bei fortgeschrittener Mukositis betrug somit 28 Minuten (siehe Tabelle 5).

TABELLE 5: LOW LEVEL LASER THERAPIE BEHANDLUNGSPROTOKOLL IN ABHÄNGIGKEIT DER MUKOSITIS AUSPRÄGUNG

Mukositis-Ausprägung	Grad I-II	Grad III-IV
Energie/ Einstrahlrichtung	~ 3,0 $\frac{J}{cm^2}$	~ 6,0 $\frac{J}{cm^2}$
Behandlungszeit/ Einstrahlrichtung	3 min	7 min
Gesamtbehandlungszeit	12 min	28 min

Somit war die Planung und Durchführung der LLLT mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden. Vor Beginn der Behandlung erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch der Patienten mit anschließender Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung und einer Demonstration des LLLT-Gerätes. Der tägliche Zeitaufwand für die Behandlung der Patienten variierte in Abhängigkeit von der Behandlungsintensität und nahm inklusive Positionierung des Patienten, Durchführung der Laserbehandlung und Desinfektion des Gerätes und des Behandlungssessels bis zu 45 Minuten in Anspruch. Die Behandlung wurde von geschulten Ärzten, Pflegekräften und einer studentischen Hilfskraft durchgeführt.

2.4 PATIENTEN

Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit umfasste insgesamt 146 Patienten. Die prospektive IG, die eine LLLT erhielt, bestand aus 40 Patienten und die retrospektive KG I ohne LLLT aus 74 Patienten (siehe Abbildung 5). Die prospektive KG II mit 32 Patienten zur Erfassung der Lebensqualität mittels EORTC-Fragebögen erhielt ebenfalls keine LLLT-Behandlung (2:1:1 Design).

Die Patienten der IG wurden von Dezember 2013 bis März 2015 rekrutiert. Einschlusskriterien waren eine definitive oder adjuvante RT / RCT, ausreichende kognitive Fähigkeiten für das Verständnis der geplanten LLLT-Behandlung, die Einwilligungsfähigkeit und die schriftliche Einwilligung. Es wurden maximal drei Tage Therapieausfall toleriert. Ein Abbruch der Studienteilnahme auf Wunsch des Patienten war jederzeit möglich.

Die Patienten der retrospektiven KG I waren von 2011 bis November 2013 in der Universität Rostock mit einer RT / RCT behandelt worden. Ihre Parameter wurden retrospektiv den Patientenakten entnommen. Die prospektive KG II wurde im Zeitraum von Januar 2019 bis Februar 2020 in der Universität Rostock mit einer RCT behandelt (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).

2.4.1 STRAHLENTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNGSKONZEPTE DER STUDIENPATIENTEN

Die strahlentherapeutischen Behandlungskonzepte der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock entsprechen den Empfehlungen der aktuell als Konsultationsfassung vorliegenden AWMF-Leitlinie. Diese sieht in der definitiven Behandlungssituation

eine Applikation von 70,0 Gy (konventionell oder unkonventionell fraktioniert verabreicht) und in der adjuvanten Behandlungssituation eine Applikation von 60,0–66,0 Gy vor (AWMF 2019).

Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die eine definitive Therapie benötigten, wurden mit einem hyperfraktioniert akzelerierten Concomitant-Boost-Konzept behandelt. Dabei erhielten die Patienten zunächst eine konventionell fraktionierte RT bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy auf den Tumor und auf das befallene und elektive Lymphabflussgebiet. Bei der anschließenden hyperfraktioniert akzelerierten RT wurden morgens der Tumor, das befallene- und das elektive Lymphabflussgebiet mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy behandelt. Abends wurden der Tumor und das befallene Lymphabflussgebiet mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy aufgesättigt. Simultan dazu erfolgte eine Systemtherapie mit Cisplatin 40 mg/m² Körperoberfläche/Tag einmal wöchentlich während des gesamten Bestrahlungszeitraumes.

Im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erhielten zwei Patienten aus der IG bei fehlender Systemtherapiefähigkeit und kurativer Behandlungsintention eine alleinige definitive RT nach dem Concomitant-Boost-Konzept. Auch vier Patienten der KG I wurden ebenfalls ausschließlich definitiv radiotherapiert, davon zwei Patienten mit einem simultan-integrierten Boost-(SIB)-Konzept mit einer Einzeldosis von 2,25 Gy auf den Tumor und das befallene Lymphabflussgebiet bis zu einer Gesamtdosis von 72,0 Gy. Das elektive Lymphabflussgebiet wurde konventionell fraktioniert bis zu einer kumulativen Dosis von 50,0–60,0 Gy behandelt.

Patienten, bei denen postoperativ eine adjuvante RT / RCT indiziert war, wurden konventionell fraktioniert behandelt. Die adjuvante RT umfasste eine konventionell fraktionierte Bestrahlung auf das Tumorbett sowie auf das befallene und elektive Lymphabflussgebiet mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gy. Anschließend erfolgte ein konventionell fraktionierter Boost auf das Tumorbett und das befallene Lymphabflussgebiet bis zu einer Gesamtdosis von 10,0–14,0 Gy. Die kumulative Gesamtdosis betrug 60,0–64,0 Gy. Simultan erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m² Körperoberfläche/Tag an den Behandlungstagen 1–5 und 29–33. Die adjuvante RT erfolgte analog zur adjuvanten RCT.

2.4.2 GRUNDLAGEN DER BESTRAHLUNGSPLANUNG

Grundlage einer erfolgreichen RT ist die medizinische und physikalische Bestrahlungsplanung. Im Rahmen der medizinischen Bestrahlungsplanung werden Tumorgewebe und Risikoorgane definiert und konturiert, um eine möglichst präzise und schonende Behandlung zu gewährleisten. Diese Bestrahlungsplanung erfolgt auf Grundlage diagnostischer Bildgebungsverfahren wie MRT (siehe Abbildung 8, Abbildung 9), CT oder Positronen-Emissions-Tomografie-(PET)-CT.

Vor Beginn der Behandlung wird ein Planungs-CT mit einer Schichtdicke von maximal 3 mm als metrische Grundlage für die Bestrahlungsplanung durchgeführt. Das Planungs-CT wird mit der diagnostischen Bildgebung fusioniert, sodass die Tumorbefunde exakt abgegrenzt werden können.

Während der Bestrahlungsbehandlungen im Kopf-Hals-Bereich werden der Kopf, der Hals und die Schultern des Patienten durch eine Positionierungshilfe (Bestrahlungsmaske) fixiert. Die aus thermoplastischem Material bestehende Bestrahlungsmaske wird vor der Durchführung des Planungs-CTs für jeden Patienten individuell angefertigt. Dadurch wird eine präzise und reproduzierbare Lagerung während des Behandlungszeitraumes gewährleistet.

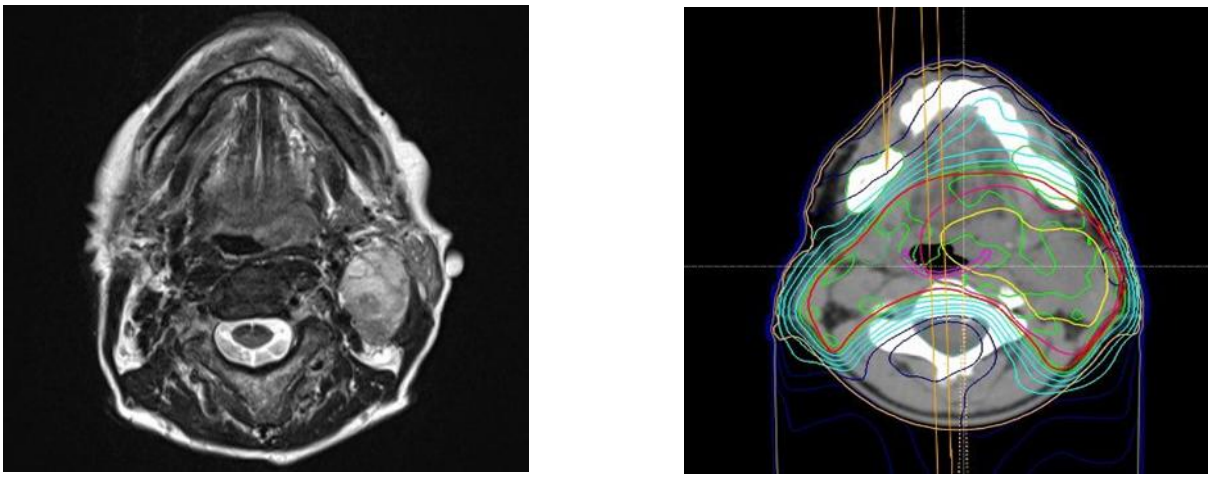

ABBILDUNG 8: MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE-(MRT)-AUFNAHME UND BESTRAHLUNGSPLAN BEI TONSILLEN-KARZINOM IN TRANSVERSALER ANSICHT, GELB: CTV (MAKROSPISCHER TUMOR MIT MIKROSKOPISCHEN AUSLÄUFERN), PINK: CTV UND SICHERHEITSSAUM, ROT: PTV (CTV MIT SICHERHEITSSAUM UND EINSCHLUSS DES BEFALLENEN LYMPHABFLUSSGEBIETES), LILA: SCHLUCKSTRUCKTUREN AN DER RACHENHINTERWAND, HELLBLAU UND DUNKELBLAU: DOSISGRADIENTEN

Auf Basis dieses Planungs-CT erfolgt die Konturierung der Risikoorgane (Hirnstamm, Rückenmark, Larynx, Schilddrüse, primäre Schluckstrukturen, Plexus, Glandulae parotis, Glandulae submandibulares, Mandibula, Ösophagus, Herz und Lunge) und die Definition des Zielvolumens. Beim Zielvolumen wird das Gross-Tumor-Volume (GTV), das Clinical-Target-Volume (CTV) und das Planning-Target-Volume (PTV) unterschieden. Das Gross-Tumor-Volume umfasst den makroskopischen Tumor und befindet sich im Zentrum des Bestrahlungsvolumens. Das Clinical-Target-Volume schließt mikroskopische Tumorausläufer im umliegenden Bereich mit ein und legt sich „zwiebelschalenartig“ um das Gross-Tumor-Volume. Das Planning-Target-Volume beinhaltet zusätzlich einen weiteren Sicherheitssaum, der das Lymphabflussgebiet und (z. B. lagerungsbedingte) Ungenauigkeiten mit abdeckt (Lee et al. 2015). In der postoperativen Situation orientiert sich die Zielvolumendefinition an der primären Tumorausdehnung.

Die Lokalisation des Tumors und die individuelle Therapieplanung führen zum Einbezug unterschiedlich großer mukosaler Volumina in die Hochdosisregion, was sich direkt auf die zu erwartende Schleimhauttoxizität auswirkt.

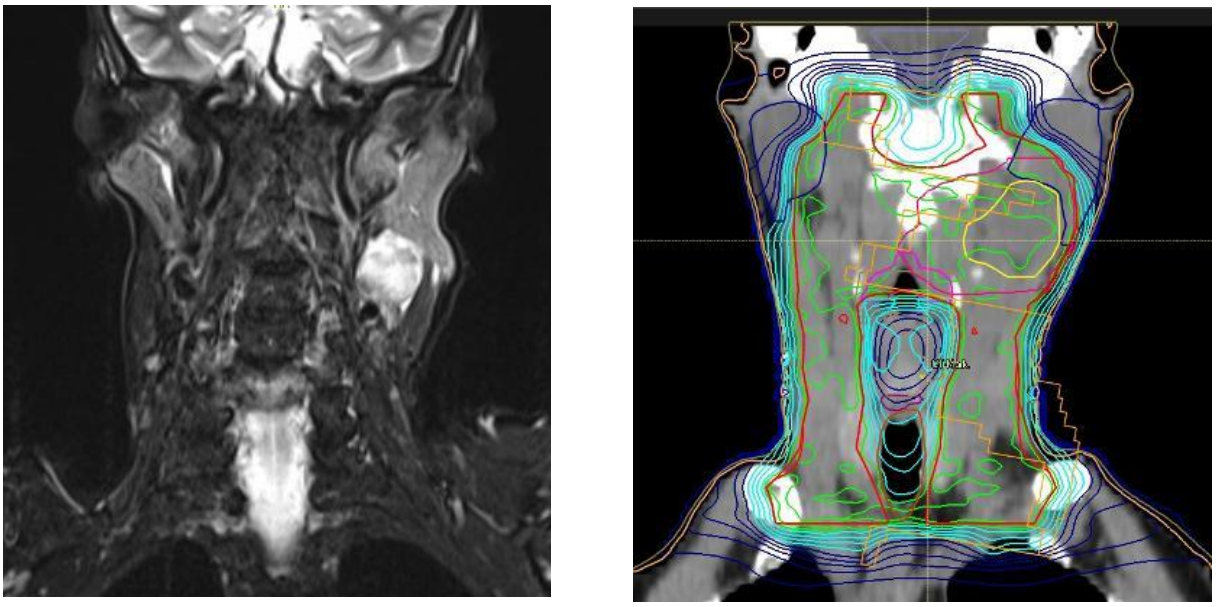

ABBILDUNG 9: MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE-(MRT)-AUFNAHME UND BESTRAHLUNGSPLAN BEI TONSILLEN-KARZINOM IN CORONARER ANSICHT, GELB: CTV (MAKROSPISCHER TUMOR MIT MIKROSKOPISCHEN AUSLÄUFERN), PINK: CTV UND SICHERHEITSSAUM, ROT: PTV (CTV MIT SICHERHEITSSAUM UND BEFALLENEM LYMPHABFLUSSGEBIET), ROSA: SCHLUCKSTRUCKTUREN AN DER RACHENHINTERWAND, HELLBLAU UND DUNKELBLAU: DOSISGRADIENTEN

Im Anschluss an die medizinische Bestrahlungsplanung erfolgt die physikalische Bestrahlungsplanung. Hierbei wird für jeden Patienten die optimale Dosisverteilung unter maximal möglicher Schonung der Risikoorgane ermittelt. Beispielsweise wird zur Verhütung einer späteren Xerostomie versucht, mindestens eine Glandula parotis mit weniger als 20,0 Gy zu belasten.

2.5 ERHEBUNG DER PRIMÄREN ENDPUNKTE

2.5.1 EINSCHÄTZUNG DER MUKOSITIS

Die Ausprägung der Mukositis wurde wöchentlich durch die visitierenden Ärzte der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie eingeschätzt und in den Patientenunterlagen dokumentiert. Die Einschätzung basierte auf den seit 1988 etablierten CTC des National Cancer Institute (Sindermann et al.). Die Beurteilung der Ausprägung der Mundschleimhautentzündung und die Durchführung der LLLT-Therapie erfolgte nicht durch die gleiche Person (Vermeidung einer Detection Bias).

2.5.2 BEURTEILUNG DER PARAKLINISCHEN PARAMETER

Bei den Patienten der Klinik für Strahlentherapie wurden während der Therapie regelmäßig das Blutbild und die Serumparameter kontrolliert. Die Kontrolle erfolgte bei RT-Patienten mindestens einmal wöchentlich und bei RCT-Patienten mindestens zweimal wöchentlich.

Dabei wurden ein kleines Blutbild angefertigt und die Elektrolyte, Serumproteine, Leber- und Nierenwerte sowie das CRP bestimmt. Beim CRP handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein der Leber, das als unspezifischer Entzündungswert zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen oder Entzündungen im Körper erhoben wird (Pearson et al. 2003).

Für die Untersuchung wurde das Material von drei Blutentnahmen verwendet:

- Blutentnahme 1: frühestens drei Tage vor- und spätestens drei Tage nach Beginn der RT / RCT
- Blutentnahme 2: nach Applikation einer Strahlendosis von ca. 30,0 Gy (Mitte des Behandlungszeitraumes)
- Blutentnahme 3: frühestens drei Tage vor- oder spätestens drei Tage nach dem letzten Behandlungstermin.

Die Blutwerte wurden für beide relevanten Studienarme retrospektiv aus den Patientenakten entnommen.

2.5.3 BEURTEILUNG DER PEG-ERNÄHRUNG

Bei der PEG wird gastroskopisch eine perkutane Ernährungssonde in den Magen eingebracht. Dadurch kann ein Patient unter Umgehung des Mund-Rachen-Traktes und der Speiseröhre enteral ernährt werden. Indiziert ist dieses Verfahren bei länger bestehender Dysphagie (Löser und Behrens 2001) oder vor Beginn einer radioonkologischen Behandlung, wenn eine höhergradige Mukositis mit Dysphagie zu erwarten ist.

Die Dysphagie ist ein häufiges und belastendes Symptom bei einer fortgeschrittenen Mukositis. Daher wurde der Zeitpunkt, ab dem eine regelmäßige enterale Ernährung über die PEG-Sonde notwendig wurde, als Surrogatparameter verwendet.

Daten zur PEG-Sonden-Ernährung wurden retrospektiv den Patientenunterlagen entnommen. In die statistische Analyse flossen nur Daten von Patienten ein, die erst ab einer applizierten Dosis von 20,0 Gy regelmäßig enteral ernährt wurden. Auf diese Weise wurden Patienten, deren Dysphagie nicht durch eine radiogene Mukositis, sondern durch andere Ursachen (z. B. die Tumorerkrankung) ausgelöst wurde, von den statistischen Betrachtungen ausgeschlossen.

2.5.4 BEURTEILUNG DER ANTIBIOTISCHEN- UND ANTIMYKOTISCHEN THERAPIE

Da bei einer Mukositis aufgrund der Schleimhautschädigung häufig bakterielle oder fungale Sekundärinfektionen auftreten, wurde der Zeitpunkt, ab dem eine antibiotische oder antimykotische Medikation notwendig wurde, als weiterer Surrogatparameter für die Ausprägung der Mukositis erfasst.

Wiederum flossen diejenigen Patienten, welche bereits von Beginn der onkologischen Therapie an eine antimikrobielle Therapie benötigten, in die statistische Analyse nicht ein. Da auch eine leichtgradige Mukositis bereits eine bakterielle Besiedlung oder einen Soorbefall nach sich ziehen kann, wurden diejenigen Patienten bewertet, welche ab 10,0 Gy applizierter Dosis behandelt werden mussten. Auch diese Daten wurden retrospektiv den Patientenunterlagen entnommen.

2.6 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Das Gesamtüberleben beschreibt die Zeitspanne von der Studienaufnahme eines Patienten bis zu dessen Tod. Während das Gesamtüberleben in der Vergangenheit in onkologischen Studien häufig als wichtigster primärer Endpunkt galt, ist es mittlerweile aufgrund verbesserter Sekundär- und Erhaltungstherapien in den Hintergrund getreten und wird als sekundärer Endpunkt betrachtet (Wilson et al. 2015).

Häufig wird das Gesamt- und rezidivfreie Überleben durch das Schätzverfahren nach Kaplan-Meier ermittelt. Durch dieses statistische Verfahren können zensierte Überlebenszeiten sinnvoll analysiert werden (Kaplan und Meier 1958). Erfasst wird das Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten / bis zum Auftreten von Rezidiven oder alternativ bis zur letzten verfügbaren Information über den Patienten (Zensierung). Die Informationen über den Krankheitsverlauf oder den Tod des Patienten wurden dem Klinischen Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern entnommen.

2.7 TERTIÄRE ENDPUNKTE

Als tertiäre Endpunkte der Studie wurden Aspekte der Lebensqualität der Patienten betrachtet. Die 1962 gegründete EORTC dient der Koordination der europäischen Krebsforschung. 1980 wurde die EORTC-Quality of Life Group gegründet, die Studien zur Lebensqualität von onkologischen Patienten durchführt.

2.7.1 EORTC QLQ30 FRAGEBOGEN VERSION 3.0

Der EORTC QLQ30-Fragebogen ist ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten (Aaronson et al. 1993). Die aktuelle Version dieses Fragebogens (QLQ30 3.0) umfasst 30 Fragen in drei Kategorien (allgemeine Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitsstatus, funktionelle Items, symptomorientierte Items, siehe Tabelle 6).

Bei den funktionellen Items thematisieren fünf Items die körperliche Funktionalität, zwei Items die Alltagsfunktionalität sowie das Rollenverständnis der Patienten, vier Items die emotionale Funktionalität, zwei Items die kognitive Funktionalität und weitere zwei Items die soziale Funktionalität.

Die symptombezogenen Fragenkomplexe betreffen eine mögliche Fatigue (3 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items), Schmerzen (2 Items) sowie Luftnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanziellen Schwierigkeiten (jeweils 1 Item).

Die ersten 28 Items enthalten vier kategoriale Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr). Die letzten beiden Items zur allgemeinen Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitsstatus enthalten sieben kategoriale Antwortmöglichkeiten (sehr schlecht bis ausgezeichnet).

TABELLE 6: EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC) QLQ30-FRAGEBOGEN

EORTC QLQ30	Anzahl der Items	Item-Nummern	Beschreibung
Global health status/ Quality of Life	2	29;30	Globale Gesundheit/ Lebensqualität
Funktionsskalen			
Physical functioning	5	1–5	Körperliche Funktion
Role functioning	2	6,7	Rollenfunktion
Emotional functioning	4	21–24	Emotionale Funktion
Cognitive functioning	2	20;25	Gedächtnisfunktion
Social functioning	2	26;27	Soziale Funktion
Symptomskalen			
Fatigue	3	10;12;18	Ermüdung/Abgeschlagenheit
Nausea and vomitting	2	14;15	Übelkeit und Erbrechen
Pain	2	9;19	Schmerz
Dyspnoea	1	8	Luftnot
Insomnia	1	11	Schlaflosigkeit
Appetite loss	1	13	Appetitverlust
Constipation	1	16	Obstipation
Diarrhoe	1	17	Durchfall
Financial difficulties	1	28	Finanzielle Probleme

2.7.2 EORTC FRAGEBOGEN H&N35-MODUL

Zusätzlich zum QLQ30-Fragebogen gibt es Ergänzungsmodule, die sich an Patienten mit spezifischen Erkrankungsbildern richten. Dazu zählen beispielsweise das BR23-Modul für Patientinnen mit Brustkrebs und das OES24-Modul für Patienten mit Ösophagus-Karzinomen.

Das H&N35-Modul umfasst 35 Items, die sich auf die spezifischen krankheits- und therapiebedingten Symptome von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich beziehen. Vier Items thematisieren die Schmerzen und die Schluckfähigkeit, je ein Item den Geschmacks- und Geruchssinn, drei Items Sprechprobleme, vier Items das Essen im Beisein anderer Menschen, fünf Items soziale Kontakte, zwei Items die Sexualität sowie jeweils ein Item Zahnprobleme, die Mundöffnung, die Mundtrockenheit, die Speichelbeschaffenheit, Husten, Krankheitsgefühle, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittel, Sondennahrung, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme (siehe Tabelle 7).

Bei den ersten 30 Items gibt es analog zum QLQ30-Fragebogen vier kategoriale Antwortmöglichkeiten. Die letzten fünf Items sind mit ja/nein zu beantworten.

TABELLE 7: EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC) H&N35-MODUL

EORTC H&N35-Modul	Item Anzahl	Item Nummern	Beschreibung
Symptomskalen			
Pain	4	31–34	Schmerz
Swallowing	4	35–38	Schluckprobleme
Senses problems	2	43;44	Gefühlsstörungen
Speech problems	3	46;53;54	Sprechprobleme
Trouble with social eating	4	49–52	Probleme öffentlich zu essen
Trouble with social Contact	5	48;55–58	Probleme soziale Kontakte zu knüpfen
Less sexuality	2	59;60	Verminderte Sexualität
Teeth	1	39	Zahnprobleme
Opening mouth	1	40	Probleme bei der Mundöffnung
Dry mouth	1	41	Mundtrockenheit
Sticky saliva	1	42	Zäher Speichel/ Schleim
Coughing	1	45	Husten
Felt ill	1	47	Krankheitsgefühl
Pain killers	1	61	Schmerzmitteleinnahme
Nutritional Supplements	1	62	Nahrungsergänzungsmittel
Feeding tube	1	63	Sondennahrung
Weight loss	1	64	Gewichtsabnahme
Weight gain	1	65	Gewichtszunahme

2.7.3 VERTEILUNG DES FRAGEBOGENS

Der EORTC-QLQ30-Fragebogen inklusive des H&N35-Moduls entsprach den für die vorliegende Studie festgelegten Auswahlkriterien. Beide Instrumente sind übersichtlich gestaltet, für die Patienten verständlich formuliert sowie valide und reliabel.

Die 40 Patienten der IG erhielten den EORTC-QLQ30- und -H&N35-Fragebogen zu drei Zeitpunkten während ihrer RT:

- Befragung 1: innerhalb der ersten drei Behandlungstage
- Befragung 2: nach Applikation von ca. 30,0 Gy (Hälfte der Behandlungszeit)
- Befragung 3: innerhalb der letzten drei Behandlungstage oder innerhalb von fünf Tagen nach Behandlungsende.

Den ersten Fragebogen gaben 36 Patienten ausgefüllt ab, was einer Rücklaufquote von 90 % entspricht. Beim zweiten Fragebogen wurde eine Rücklaufquote von lediglich 65 % (N=26) erzielt. Aufgrund der geringen Rücklaufquote wurde auf einen Einbezug dieses Fragebogens in die Auswertung verzichtet. Den dritten Fragebogen gaben 30 Patienten ausgefüllt zurück, was einer Rücklaufquote von 75 % entspricht.

Im Zeitraum zwischen Januar 2019 und Februar 2020 erhielten die 32 Patienten der KG II denselben Fragebogen (siehe Abbildung 6). Hierbei handelte es sich um Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, die eine radioonkologische Behandlung in der Strahlenklinik erhielten. Die Behandlungskonzepte waren identisch mit denen der Patienten der IG. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde bei dieser KG II auf den zweiten Fragebogen verzichtet. Die Rücklaufquoten betrugen beim ersten Fragebogen 100 % (N=32) und beim dritten Fragebogen 90,63 % (N=29).

Die Fragebögen wurden in beiden Gruppen überwiegend vollständig ausgefüllt zurückgegeben und direkt nach der Rückgabe auf Vollständigkeit überprüft. Die Patienten wurden auf ausgelassene Fragen hingewiesen und darum gebeten, diese im Falle eines Versehens zu beantworten. Durch dieses Vorgehen wurde eine nahezu vollständige Beantwortung des Fragebogens erzielt. Anzumerken ist, dass der überwiegende Anteil der Patienten die beiden Fragen zur Sexualität bewusst nicht beantwortet hatte und auch auf Nachfrage nicht beantworten wollte. Daher wurde auf die Auswertung der sexualitätsbezogenen Fragen des H&N35-Moduls verzichtet.

2.7.4 AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS

Die Auswertung des EORTC-Fragebogens erfolgt anhand von Skalen. Eine Skala besteht aus einem oder mehreren Items (themenbezogene Fragen). Den Antwortmöglichkeiten des Fragebogens werden verschiedene Punktewerte zugeordnet. Das arithmetische Mittel dieser Punktzahl ergibt den Rohwert („Raw Score“, RS) pro Skala:

$$Rohwert(RS) = \frac{\{I_1 + I_2 + \cdots + I_n\}}{n}$$

FORMEL 2: BERECHNUNG DES ROHWERTES (FAYERS UND AARONSON 2001)

Die Scores der Funktions-, Lebensqualitäts- und Symptomskalen werden mittels folgender Formeln berechnet:

$$Score\ (RS) = \left\{1 - \frac{(RS - 1)}{range}\right\} \times 100$$

FORMEL 3: BERECHNUNG DES FUNKTIONSSKALEN-SCORES (FAYERS UND AARONSON 2001)

$$Score\ (RS) = \left\{\frac{(RS - 1)}{range}\right\} \times 100$$

FORMEL 4: BERECHNUNG DER LEBENSQUALITÄTS- UND SYMPTOM-SCORES (FAYERS UND AARONSON 2001)

Die „range“ entspricht der Differenz zwischen dem minimal und maximal möglichem Wert. Die meisten Fragen des QLQ30-Fragenbogens besitzen bei vier Antwortmöglichkeiten eine „range“ von drei. Die Skala zur globalen Lebensqualität hat mit sieben Antwortmöglichkeiten eine „range“ von sechs. Ja/Nein Antworten weisen eine „range“ von eins auf (Fayers und Aaronson 2001). Die Scores können Werte zwischen 1 und 100 annehmen.

Eine hohe Punktzahl in einer Funktionsskala bedeutet ein hohes Maß an Funktionalität. Eine hohe Punktzahl in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand entspricht einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität. Eine hohe Punktzahl in den symptombezogenen Skalen hingegen entspricht einer hohen Symptomlast.

2.8 STATISTISCHE METHODEN

Die patientenbezogenen Daten wurden mit Microsoft Excel und dem Statistikprogramm SPSS Version 25 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) codiert erfasst.

Qualitative Patientenmerkmale wurden deskriptiv dargestellt und je nach Fragestellung mittels Spannweite, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz sowie Häufigkeit und prozentualen Anteilen charakterisiert. Beispiele für solche qualitativen Merkmale waren das Alter der Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt, die Geschlechterverteilung in den Studiengruppen und der Allgemeinzustand der Patienten, der mittels Karnofsky-Performance-Index (KPI) eingestuft wurde. Der 1948 erstmals von David A. Karnofsky beschriebene Performance-

Index schätzt die Fähigkeiten, die Abhängigkeit und die Pflegebedürftigkeit eines Patienten ein. Beim KPI können Punktewerte zwischen 0 (tot) und 100 (normale Aktivität und körperliche Belastbarkeit) erreicht werden (Roila et al. 1991 Jun; Blagden et al. 2003 Sep 15). Der KPI wird bis heute zur numerischen Einschätzung des Gesamtzustandes eines Patienten in der Medizin verwendet.

Die primären Endpunkte der Studie wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben ausgewertet, da es sich um nicht normalverteilte Ordinaldaten handelte. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0{,}05$.

Das Gesamtüberleben sowie das lokalrezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt (Kaplan und Meier 1958) und mittels Logrank-Test verglichen.

Die Auswertung der EORTC-Fragebögen erfolgte entsprechend dem „EORTC Scoring Manual“ (QL Coordinator EORTC Data Center 2001), wobei gruppenspezifische Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert wurden. Die Bewertung einzelner Scores der Fragebögen erfolgte nach einer von Osoba et al. entwickelten Klassifikation, nach der eine Abweichung des EORTC-Scores um 5–10 Punkte als leichtgradige Veränderung, eine Abweichung um 10–20 Punkte als moderate Veränderung und eine Abweichung um > 20 Punkte als große Veränderung gilt (Osoba et al. 1998).

Abschließend wurden die Resultate des EORTC QLQ30-Fragebogens der Studiengruppen mit normativen Daten der deutschen Normalbevölkerung (Waldmann et al. 2013) und einer spanischen Referenzgruppe (Arraras Urdaniz et al. 2005) verglichen.

2.9 PRÜFUNG DURCH DIE ETHIKKOMISSION

Die Studie wurde am 13.05.2015 unter der Nummer A 2015-0066 von der Ethikkomission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock nach berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Sie erhielt ein positives Votum.

III. ERGEBNISSE

3.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENGRUPPEN

3.1.1 ALTER DER PATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE

Tabelle 8 fasst die demografischen Charakteristika der Patienten der Studiengruppen zusammen.

TABELLE 8: ALTER IN JAHREN (BEI ERSTDIAGNOSE) UND GESCHLECHT DER STUDIENPATIENTEN

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=31*)	
Mittelwert		59,2		59,5		59,8
Median		57,5		59,5		60,0
Standardabweichung		7,9		9,4		6,4
Minimum		47,0		42,0		47,0
Maximum		77,0		79,0		78,0
männlich	31	(77,5 %)	62	(83,8 %)	23	(74,2 %)
weiblich	9	(22,5 %)	12	(16,2 %)	8	(25,8 %)

* von einem Patienten fehlten Angaben

Das mediane Alter der Patienten aller drei Studiengruppen lag zu Therapiebeginn zwischen 57,5 und 60,0 Jahre. Der jüngste Patient war in der IG und KG II jeweils 47 Jahre alt und in der KG I 42 Jahre. Die ältesten Patienten waren 77 Jahre (IG), 78 Jahre (KG II) und 79 Jahre (KG I).

Die Geschlechterverteilung in IG und KG II war mit 77,5 % zu 22,5 % bzw. 74,2 % zu 25,8 % zu Gunsten des männlichen Geschlechts vergleichbar. In der KG I bestand mit 83,8 % zu 16,2 % ein höherer Anteil männlicher Patienten.

3.1.2 KARNOFSKY-PERFORMANCE-INDEX (KPI)

Der Zustand der Patienten in den Studiengruppen wurde zu Beginn der Therapie anhand des KPI eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

TABELLE 9: KARNOFSKY-PERFORMANCE-INDEX (KPI) DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=32)	
KPI in %	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
100	7	17,5	5	6,8	2	6,3
90	13	32,5	24	32,4	8	25,0
80	18	45,0	26	35,1	15	46,9
70	2	5,0	12	16,2	6	18,8
60	0	0,0	4	5,4	1	3,1
k. A.	0	0,0	3	4,1	0	0,0

k. A. = keine Angabe

95,0 % der Patienten der IG zeigten einen KPI ≥ 80 %. Kein Patient dieser Gruppe hatte einen KPI < 70 %. Der Median für die IG lag bei 85 %, was einem guten Allgemeinzustand entspricht. In der KG I zeigten 74,3 % der Patienten zu Beginn der Therapie einen KPI ≥ 80 %. Lediglich 5,4 % der Patienten hatten einen KPI < 70 %. Der Median betrug 80 % und war damit etwas schlechter als in der IG. 78,2 % der Patienten der KG II hatten zu Beginn der Therapie einen KPI ≥ 80 %. Nur ein Patient (3,1 %) hatte einen KPI < 70 %. Der Median für den KPI lag bei 80 % und war damit vergleichbar mit der KG I. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den KPI zwischen der IG und den KG I (p=0,049) und KG II (p=0,026) ermittelt.

3.1.3 KOMORBIDITÄTEN

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes der Patienten zu Beginn der Behandlung wurde auch das Vorhandensein verschiedener Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Leberzirrhose, chronische Pankreatitis, Zustand nach Apoplex) erfasst (siehe Tabelle 10).

TABELLE 10: KOMORBIDITÄTEN DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=32)	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Hypertonie	18	45,0	36	48,6	16	48,5
Diabetes mellitus	3	7,5	13	17,6	4	12,1
Herzinsuffizienz	5	12,5	16	21,6	2	6,1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	2	6,3	12	16,2	7	21,2
Leberzirrhose	1	2,5	6	8,1	2	6,1
Pankreatitis	0	0,0	2	2,7	2	6,1
Apoplex	0	0,0	7	9,5	2	6,1

Von allen betrachteten Komorbiditäten kam ausschließlich die arterielle Hypertonie in allen Gruppen vergleichbar häufig vor (45,0 % vs. 48,6 % vs. 48,5 %). Die anderen berücksichtigten

Erkrankungen traten überwiegend in den KG häufiger auf. Statistisch erwies sich diese Heterogenität jedoch nicht als signifikant. Kein Patient der IG hatte eine chronische Pankreatitis oder einen Apoplex in der Anamnese. Diese Analyse stützt die Einschätzung des KPI der Patienten.

3.1.4 ZIGARETTEN- UND ALKOHOLKONSUM

Eine Fortführung des Zigarettenkonsums während der Therapie stellt eine zusätzliche Belastung für die Schleimhäute dar. In der vorliegenden Studie wurde erfasst, wie viele Patienten zum Therapiebeginns noch aktiv rauchten (siehe Tabelle 11).

TABELLE 11: RAUCHVERHALTEN DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=32)	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Nichtraucher	11	27,5	19	25,7	15	46,9
Raucher	28	70,0	55	74,3	17	53,1
k. A.	1	2,5	0	0,0	0	0,0

k. A. keine Angaben

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gaben 70 % der IG und 74,3 % der KG I an, aktiv zu rauchen. Der Anteil an aktiven Rauchern in der KG II lag mit 53,1 % niedriger. Laut Mann-Whitney-U-Test bestand aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der IG und den KG I (p=0,773) und II (p=0,107).

Etwa die Hälfte aller Patienten hatte bei der Aufnahme in die Klinik Angaben über die Intensität des Zigarettenrauchens gemacht. Auch hinsichtlich der angegebenen Packyears bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,5).

Tabelle 12 listet den Alkoholkonsum der Patienten.

TABELLE 12: ALKOHOLKONSUM DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=31)*	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Kein regelmäßiger Alkoholkonsum	22	55,0	45	60,8	22	66,7
Regelmäßiger Alkoholkonsum	18	45,0	29	39,2	9	27,3

* von einem Patienten fehlten Angaben

Hinsichtlich des angegebenen Alkoholkonsums bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (IG vs. KG I p=0,549; IG vs. KG II p=0,108).

3.1.5 ONKOLOGISCHE DIAGNOSEN

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Tumorerkrankungen des HNO-Bereiches, wobei die genaue Lokalisation zunächst keine Rolle spielte. Zur Gewährleistung vergleichbarer Bestrahlungsvolumina mussten die Entitäten in allen Studiengruppen eine ähnliche Verteilung aufweisen. Daher wurden die Diagnosen nach anatomischen Bereichen eingeteilt. Unter dem Oberbegriff „Oropharynx-Karzinom“ wurden Oropharynx-Karzinome, Karzinome der Tonsillenloge, Zungengrund-Karzinome und Karzinome des Weichgaumens zusammengefasst. Unter den Oberbegriff „Mundhöhlen-Karzinom“ fielen Zungen- und Zungenrand-Karzinome, Mundboden-Karzinome und Karzinome der Mundschleimhaut (siehe Tabelle 13).

TABELLE 13: VERTEILUNG DER ONKOLOGISCHEN DIAGNOSEN IN DEN STUDIENGRUPPEN

	IG (N=40)		**KG I (N=74)**		**KG II (N=32)**	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Oropharynx	24	60,0	40	54,1	16	50,0
Mundhöhle	9	22,5	23	31,1	9	28,1
Hypopharynx	5	12,5	8	10,8	4	12,5
Larynx	1	2,5	1	1,4	3	9,4
Nasopharynx	1	2,5	1	2,7	0	0,0

In allen drei Studiengruppen waren Oropharynx-Karzinome die häufigste Diagnosegruppe (60,0 % vs. 54,1 % vs. 50,0 %). Am zweithäufigsten traten in allen Gruppen Mundhöhlen-Karzinome auf (22,5 % vs. 31,1 % vs. 28,1 %). An dritter Stelle standen die Hypopharynx-Karzinome (12,5 % vs. 10,8 % vs. 12,5 %).

3.1.6 TUMORSTADIEN

Die Analyse der Verteilung der Tumorstadien in den Gruppen erlaubte eine Einschätzung der Belastung der Patienten durch Erkrankung und Therapie (siehe Tabelle 14).

TABELLE 14: VERTEILUNG DER TUMORSTADIEN IN DEN STUDIENGRUPPEN

	IG (N=40)		**KG I (N=74)**		**KG II (N=32)**	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Stadium I	1	2,5	5	6,8	1	3,1
Stadium II	5	12,5	11	14,9	3	9,4
Stadium III	6	15,0	8	10,8	9	28,1
Stadium IVa	23	57,5	48	64,9	12	37,5
Stadium IVb	5	12,5	2	2,7	7	21,9

Die Mehrzahl der Patienten war in allen drei Studiengruppen an einem Tumor im UICC-Stadium IV erkrankt (IG: 70,0 %, KG I: 67,6 %, KG II: 59,4 %). Mit 21,9 % litten in der KG II aber deutlich mehr Patienten an einem Tumor im Stadium IVb als in den beiden anderen Gruppen (12,5 % und 2,7 %). Die niedrigeren Tumorstadien I und II waren in der IG mit nur 15,0 % vertreten und in den KG I bzw. II mit 21,7 % bzw. 12,5 %.

3.1.7 THERAPIESCHEMATA

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten alle eine definitive oder adjuvante RT / RCT (siehe Tabelle 15).

TABELLE 15: RADIOONKOLOGISCHE THERAPIEN DER STUDIENGRUPPEN

	IG (N=40)		KG I (N=74)		KG II (N=32)	
	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	N	Anteil (%)
Definitive Radiochemotherapie	15	37,5	15	20,3	22	68,8
Definitive Radiotherapie	2	5,0	4	5,4	0	0,0
Adjuvante Radiochemotherapie	16	40,0	27	36,5	10	31,3
Adjuvante Radiotherapie	7	17,5	28	37,8	0	0,0

In der IG erhielten 57,5 % der Patienten eine adjuvante- und 42,5 % eine definitive Therapie. In der KG I dominierten mit 74,3 % ebenfalls die Patienten mit einer adjuvanten Therapie. In der KG II erhielten die Patienten dagegen häufiger (68,8 %) eine definitive Therapie.

3.2 PRIMÄRE ENDPUNKTE

3.2.1 AKUTE MUKOSITIS

Behandlungswoche 1

In der ersten Behandlungswoche wurde bei 5 % der Patienten (N=2) der IG und bei 5,4 % der Patienten (N=4) der KG I eine Mukositis CTC-Grad 1 festgestellt. Die restlichen Patienten beider Gruppen zeigten in der ersten Behandlungswoche keine Anzeichen einer Mukositis (siehe Abbildung 10, Tabelle 16).

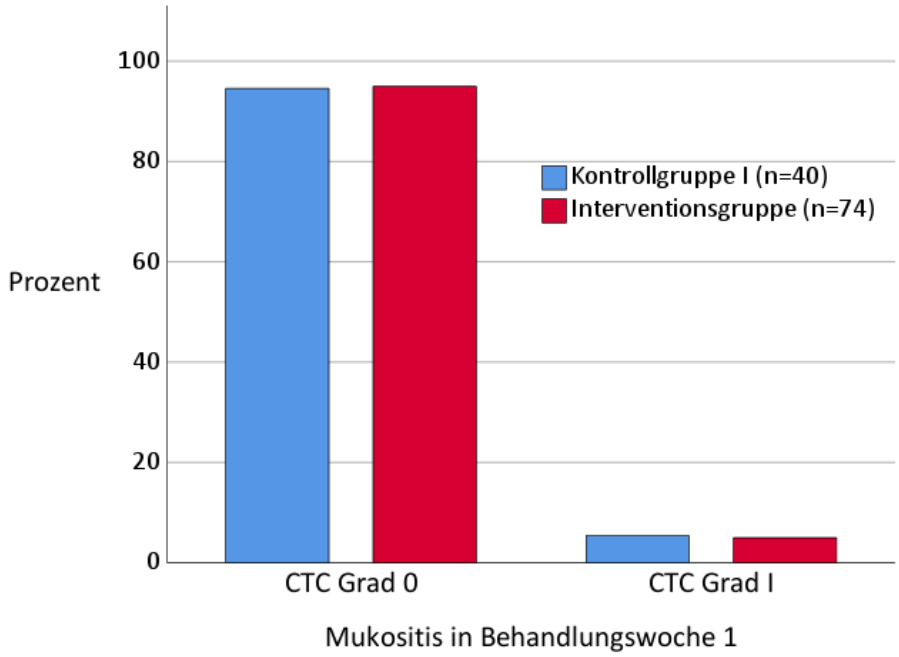

ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 1
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Behandlungswoche 2

In der zweiten Behandlungswoche zeigte sich bei 25 % der Patienten (N=10) der IG eine Mukositis CTC-Grad 1 und bei 2,5 % (N=1) eine Mukositis CTC-Grad 2. Die restlichen 72,5 % Patienten dieser Gruppe (N=29) hatten keine Mukositis.

In der KG I kam eine Mukositis CTC-Grad 1 bei 37,8 % der Patienten (N=28) und eine Mukositis CTC-Grad 2 bei 4,1 % (N=3) der Patienten vor. Die restlichen Patienten hatten weiterhin keine Anzeichen einer Mukositis (siehe Abbildung 11, Tabelle 16).

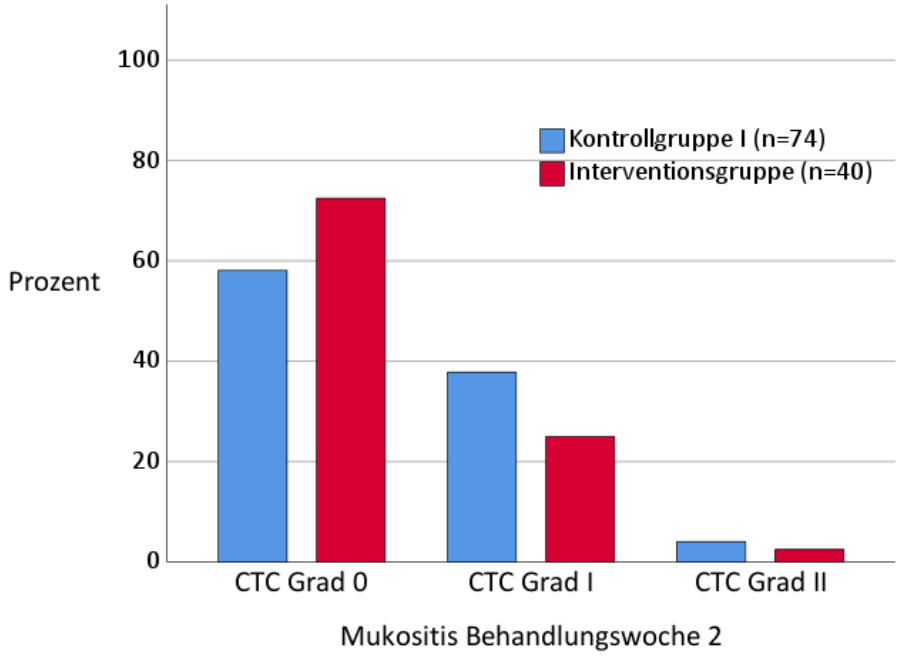

ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 2
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Behandlungswoche 3

In der dritten Behandlungswoche wiesen 60 % der Patienten aus der IG eine Mukositis CTC-Grad 1 auf; 15 % der Patienten hatten eine Mukositis CTC-Grad 2 und bei einem Patienten (2,5 %) wurde eine Mukositis CTC-Grad 3 festgestellt.

In der KG I hatten zu diesem Zeitpunkt 50 % aller Patienten eine Mukositis CTC-Grad 1 und 20,3 % eine Mukositis CTC-Grad 2. 4,1 % wiesen eine Mukositis CTC-Grad 3 auf (siehe Abbildung 12, Tabelle 16).

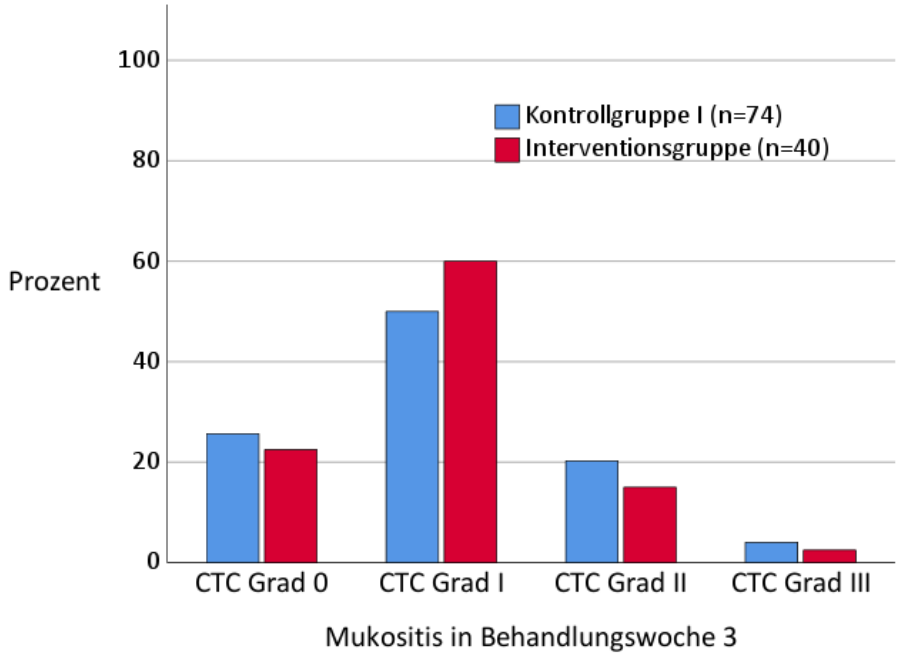

ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 3
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Behandlungswoche 4

Ab der vierten Behandlungswoche nahm die Häufigkeit der höhergradigen Mukositis in beiden Gruppen deutlich zu. In der IG hatten 50 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 1, 40 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 2 und 5 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 3. Weitere 5 % zeigten mit einem CTC-Grad 0 keine Anzeichen einer Mukositis.

In der KG I hatten 39,2 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 1, 36,5 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 2 und 16,2 % eine Mukositis CTC-Grad 3. Immerhin 8,1 % der Patienten aus der KG I zeigten keine Anzeichen einer Mukositis (siehe Abbildung 13, Tabelle 16).

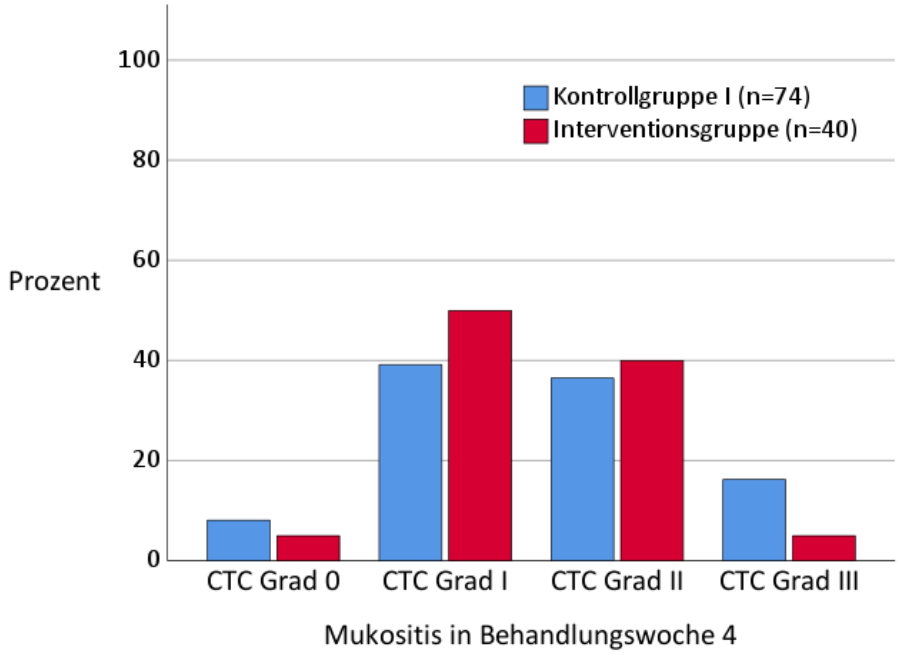

ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 4
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Behandlungswoche 5

In der fünften Behandlungswoche hatten in der IG jeweils 37,5 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad 1 und Grad 2. 20 % der Patienten zeigte eine Mukositis CTC-Grad 3 und zwei Patienten (5 %) wiesen keine Anzeichen einer Mukositis auf.

In der KG I litten zu diesem Zeitpunkt 40,5 % der Patienten unter einer Mukositis CTC-Grad 2 und 29,7 % unter einer Mukositis CTC-Grad 3. Bei einem Patienten wurde eine Mukositis CTC-Grad 4 dokumentiert (siehe Abbildung 14, Tabelle 16).

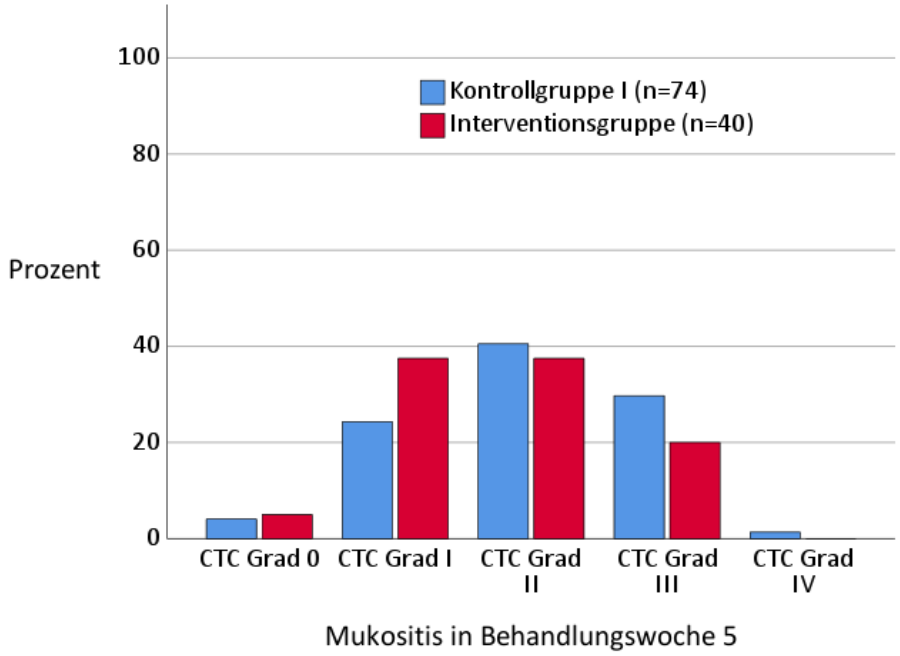

ABBILDUNG 14: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 5
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Behandlungswoche 6

In der letzten Behandlungswoche hatte die Hälfte der Patienten aus der IG eine Mukositis CTC Grad 1. 42,5 % der Patienten hatten eine Mukositis CTC Grad 2 und nur noch bei zwei Patienten (5 %) wurde eine Mukositis CTC Grad 3 dokumentiert.

In der KG I hatten 47,3 % der Patienten eine Mukositis CTC Grad 2, 24,3 % der Patienten eine Mukositis CTC Grad 3 und 6,8 % (N=5) eine Mukositis CTC Grad 4 (siehe Abbildung 15, Tabelle 16).

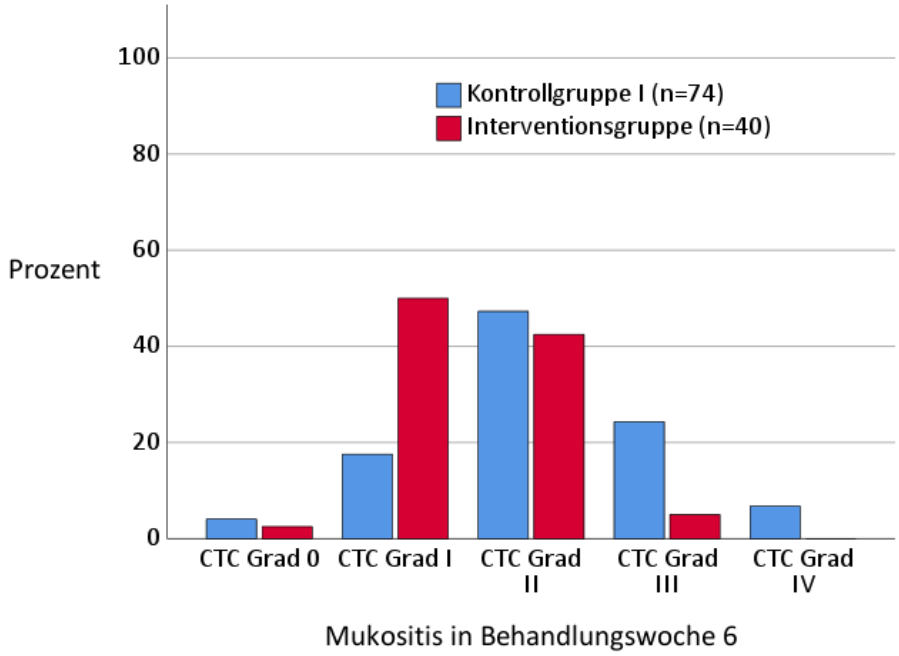

ABBILDUNG 15: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 6
CTC = COMMON TOXICITY CRITERA

Die Ausprägung der Mukositis in beiden Studiengruppen wurde wochenweise mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Während des Behandlungszeitraumes traten zunächst keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen bezüglich der Mukositis-Ausprägung auf. Erst in der letzten Behandlungswoche konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tabelle 16).

TABELLE 16: AUSPRÄGUNG DER MUKOSITIS NACH COMMON-TOXICITY-CRITERIA (CTC) IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF MIT GRUPPENVERGLEICH

Therapie-woche	CTC-Grad	IG (N=40)		KG I (N=74)		p-Wert*
		N	Anteil (%)	N	Anteil (%)	
1	**0**	38	95,0	70	94,6	0,927
	I	2	5,0	4	5,4	
2	**0**	29	72,5	43	58,1	0,132
	I	10	25,0	28	37,8	
	II	1	2,5	3	4,1	
3	**0**	9	22,5	19	25,7	0,789
	I	24	60,0	37	50,0	
	II	6	15,0	15	20,3	
	III	1	2,5	3	4,1	
4	**0**	2	5,0	6	8,1	0,322
	I	20	50,0	29	39,2	
	II	16	40,0	27	36,5	
	III	2	5,0	12	16,2	
5	**0**	2	5,0	3	4,1	0,123
	I	15	37,5	18	24,3	
	II	15	37,5	30	40,5	
	III	8	20,0	22	29,7	
	IV	0	0	1	1,4	
6	**0**	1	2,5	3	4,1	**<0,001**
	I	20	50,0	13	17,6	
	II	17	42,5	35	47,3	
	III	2	5,0	18	24,3	
	IV	0	0	5	6,8	

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test, signifikante Unterschiede fett gekennzeichnet

3.2.2 PARAKLINISCHE PARAMETER

Den Patienten der Klinik für Strahlentherapie wurde während der strahlentherapeutischen Behandlung regelmäßig Blut abgenommen. Tabelle 17 zeigt den statistischen Vergleich der Blutparameter zwischen den beiden Studiengruppen im Behandlungsverlauf. Es lagen allerdings nicht für alle Patienten Blutproben für die im Rahmen dieser Untersuchung betrachteten Zeitpunkte vor. Bei der Auswertung des Blutbildes lagen für die IG für die vierte Behandlungswoche nur n=37 Proben vor. Für die KG I lagen für den prätherapeutischen Zeitraum n=70, für die vierte Behandlungswoche n=68 und für die sechste Behandlungswoche n=72 Proben vor. Signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen traten nicht auf. Der Thrombozyten-Wert in der sechsten Behandlungswoche verfehlte aber nur knapp die statistische Signifikanz.

TABELLE 17: VERLAUF DER BLUTPARAMETER DES KLEINEN BLUTBILDES IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF – STATISTISCHER VERGLEICH

	Therapiewoche	IG (N=40)				KG I (N=74)				p-Wert*
		Minimum	Maximum	$\bar{X}$	σ	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	σ	
Leukozyten In Gpt/l	**1**	3,2	16,1	7,5	2,5	4,1	13,8	7,7	2,2	0,587
	4	1,4	13,4	4,9	2,6	1,7	15,8	5,4	2,4	0,220
	6	1,7	9,2	5,1	2,2	1,9	10,8	5,5	1,8	0,184
Hämoglobin In mmol/l	**1**	5,6	9,6	7,9	0,9	5,5	9,9	7,8	0,9	0,186
	4	5,6	9,6	7,6	0,8	5,5	9,9	7,4	0,8	0,135
	6	5,5	9,2	7,4	0,9	5,4	10,1	7,5	1,1	0,578
Thrombozyten in Gpt/l	**1**	132	557	284,0	93,4	33	542	273,4	89,3	0,691
	4	69	570	228,4	102,9	34	626	212,5	91,8	0,415
	6	47	715	215,3	111,9	61	555	238,5	91,6	0,082

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 18 stellt den Verlauf des CRP-Wertes in den Behandlungsgruppen dar. Dieser ist Ausdruck eines Entzündungsgeschehens im Körper und kann als Marker für das Ausmaß der Mukositis genutzt werden. Es erfolgte nicht bei allen Patienten innerhalb der hier betrachteten Zeitfenster eine Kontrolle des C-reaktiven Proteins. Daher lagen für die Interventionsgruppe für den prätherapeutischen Zeitpunkt n=33, für die vierte Behandlungswoche n=32 und für die sechste Behandlungswoche n=31 Proben vor. Ähnlich verhielt es sich in der KG I, hier lagen für den prätherapeutischen Zeitpunkt n=68 und für die vierte und sechste Behandlungswoche n=66 Proben vor. Beim statistischen Vergleich beider Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der IG und der KG I.

TABELLE 18: VERLAUF DER WERTE FÜR DAS C-REAKTIVE PROTEIN (CRP) IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF – STATISTISCHER VERGLEICH

	Therapiewoche	IG (N=40**)				KG I (N=74**)				p-Wert*
		Minimum	Maximum	$\bar{X}$	σ	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	σ	
C-reaktives Protein In mg/l	**1**	1,0	79,1	13,9	19,6	1,0	249,0	15,4	31,8	0,278
	4	1,0	101,0	19,2	22,5	1,0	255,0	27,8	45,2	0,922
	6	1,0	84,0	20,2	23,3	1,0	224,0	25,8	42,9	0,730

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test

** wechselnde Probengrößen, siehe Text

3.2.3 ENTERALE ERNÄHRUNG VIA PEG-SONDE

Insgesamt benötigten während der onkologischen Behandlung in der IG 30 Patienten (75 % der Gesamtgruppe) eine regelmäßige enterale Ernährung via PEG-Sonde. Hiervon mussten 7 Patienten aufgrund von Kachexie und tumorbedingter Dysphagie direkt bei Aufnahme der onkologischen Behandlung mit dieser Ernährung beginnen. In der KG I mussten insgesamt 52 Patienten (70,3 % der Gesamtgruppe) enteral via PEG-Sonde ernährt werden. Unmittelbar bei Behandlungsbeginn betraf dies 33 Patienten.

Da überprüft werden sollte, inwieweit durch die LLLT die Ernährungspflichtigkeit über PEG verringert oder hinausgezögert werden konnte, wurden nur die Patienten statistisch analysiert, bei denen nach mindestens zwei Wochen Therapie die regelmäßige enterale Ernährung via PEG-Sonde notwendig wurde (siehe Tabelle 19).

Das betraf in der IG 23 und in der KG I 19 Patienten. In der IG wurde die Dysphagie- bedingte regelmäßige enterale Ernährung via PEG-Sonde im Durchschnitt nach 17 Tagen notwendig, in der KG I dagegen schon nach 14 Tagen. Die statistische Analyse ergab eine positive Tendenz zugunsten der IG; der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

TABELLE 19: TAGE BIS ZUR REGELMÄßIGEN ENTERALEN ERNÄHRUNG ÜBER EINE PERKUTANE ENDOSKOPISCHE GASTROSTOMIE-(PEG)-SONDE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Tage bis zur regelmäßigen Ernährung via PEG-Sonde		
	IG (N=23)**	**KG I (N=19**)**
Mittelwert	16,96	13,84
Median	15,00	13,00
Standardabweichung	6,52	6,77
Minimum – Maximum	6–30	6–26
p-Wert*		0,135

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test

**Anzahl der Patienten, welche nach 2 Behandlungswochen mit einer enteralen Ernährung via PEG beginnen mussten

3.2.4 ANTIBIOTISCHE / ANTIMYKOTISCHE THERAPIE

Insgesamt erhielten im Laufe der Radiotherapie in der IG 13 Patienten (32,5 % der Gesamtgruppe) eine antibiotische Therapie. Ein Patient benötigte diese aufgrund einer Superinfektion seines Tumors bereits bei Beginn der onkologischen Behandlung. In der KG I brauchten insgesamt 28 Patienten (37,8 % der Gesamtgruppe) eine antibiotische Therapie. Davon wurde die Therapie bei vier Patienten direkt mit Aufnahme der onkologischen Behandlung begonnen und bei 24 Patienten zu einem späteren Zeitpunkt. Analysiert wurden all jene Patienten, wel-

che mindestens eine Woche nach strahlentherapeutischer Behandlungsaufnahme mit der antibiotischen Therapie beginnen mussten. Dabei wurde der Zeitpunkt, ab welchem eine antibiotische Therapie notwendig wurde, erfasst. Während in der KG I frühestens ab dem sechsten Behandlungstag mit der Antibiotika-Therapie begonnen wurde, war dies in der IG frühestens ab dem 16. Behandlungstag der Fall. Die asymptotische Signifikanz des Mann-Whitney-U-Tests zeigte mit p=0,011 einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 20).

TABELLE 20: TAGE BIS ZUM BEGINN EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Tage bis zum Beginn der antibiotischen Therapie		
	IG (N=12)**	**KG I (N=24**)**
Mittelwert	21,17	16,04
Median	21,00	16,00
Standardabweichung	3,93	6,48
Minimum – Maximum	16–27	6–30
p-Wert*		**0,011**

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test

**Anzahl der Patienten welche nach einer Behandlungswoche eine antibiotische Therapie beginnen mussten

Analog zur Analyse der antibiotischen Therapie wurde auch der Zeitpunkt, ab welchem eine antimykotische Therapie notwendig wurde, untersucht. Insgesamt erhielten im Laufe ihrer Bestrahlung 28 Patienten (70 % der Gesamtgruppe) aus der IG und 45 Patienten (60,8 % der Gesamtgruppe) aus der KG I eine antimykotische Therapie. Mit Strahlentherapieeinleitung musste bei sieben Patienten aus der KG I aufgrund von Soorbefall ihrer Tumoren mit einer antimykotischen Therapie begonnen werden. Die restlichen betroffenen Patienten der KG I und alle betroffenen Patienten der IG benötigten die antimykotische Behandlung frühestens nach einer Woche Strahlentherapie. Der Zeitpunkt des Beginns einer antimykotischen Therapie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 21).

TABELLE 21: TAGE BIS ZUM BEGINN DER ANTIMYKOTISCHEN THERAPIE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Tage bis zum Beginn der antimykotischen Therapie		
	IG (N=28)**	**KG I (N=38**)**
Mittelwert	16,89	15,32
Median	16,00	13,00
Standardabweichung	6,21	7,75
Minimum – Maximum	6–30	6–32
p-Wert*		0,214

* asymptotische Signifikanz (2-seitig) Mann-Whitney-U-Test

** Anzahl der Patienten welche nach einer Behandlungswoche eine antimykotische Therapie beginnen mussten

3.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

3.3.1 GESAMTÜBERLEBEN

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde die Zeit bis zum Tod oder bis zur letzten verfügbaren Information der Patienten der IG und der KG I mittels Kaplan-Meier-Schätzer untersucht. Der Zeitraum der Behandlung der Patienten der KG I lag vor dem der IG, daher lag für die KG I eine etwa 20 Monate längere Nachbeobachtungszeit vor. Auffällig war ein schlechteres Überleben in der KG I ca. 10 Monate nach Erstdiagnose. Das Gesamtüberleben war in der IG mit einem p=0,002 signifikant besser als in der KG I (siehe Tabelle 22, Abbildung 16). Da bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit nur 10 % der Patienten aus der IG verstorben waren, lies sich für diese Gruppe noch kein mittleres Gesamtüberleben berechnen.

TABELLE 22: GESAMTÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Gesamtüberleben (Monate)				
	IG (N=40)		**KG I (N=73**)**	
Anteil verstorbener Patienten	4	10%	34	46,6%
Anteil lebender Patienten	36	90%	39	53,4%
Mittlere Nachbeobachtungszeit		46,5		49,3
Spannweite		5 - 73		6 - 93
Mittleres Gesamtüberleben		k.A.		61,9
Standardfehler		k.A.		4,0
Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (%)				
12 Monate		97,5		90,4
24 Monate		92,1		75,3
36 Monate		89,2		68,2
48 Monate		89,2		62,5
60 Monate		89,2		56,6
p-Wert*				**0,002**

*Log Rank (Mantel Cox) Chi-Quadrat-Test

**zu einem Patienten lagen keine Informationen vor

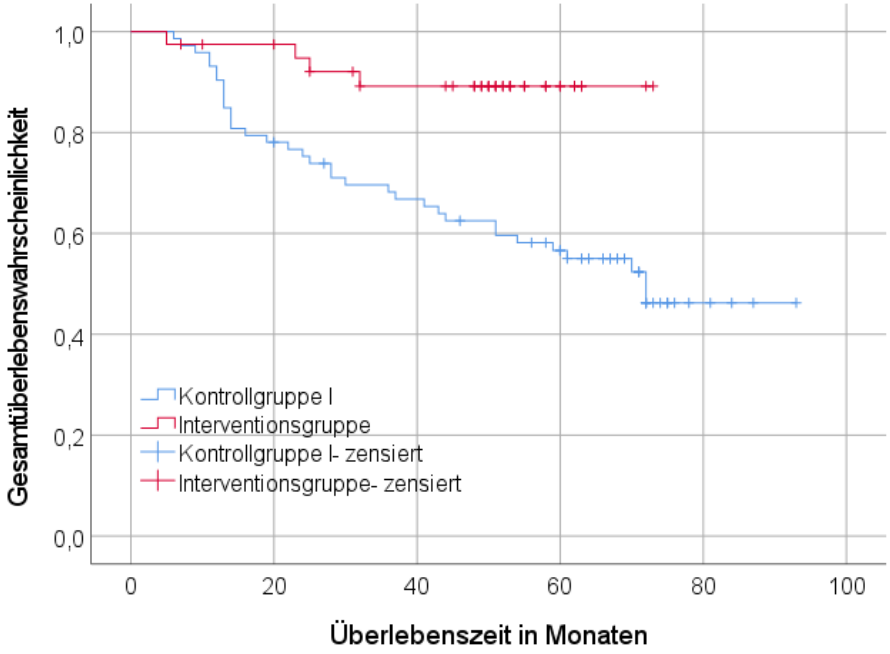

ABBILDUNG 16: GESAMTÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM)

3.3.2 LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN

Analog zur Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte eine Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens. Hierbei zeigte sich zwischen der IG und KG I mit p=0,337 kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 23, Abbildung 17).

TABELLE 23: LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Lokalrezidivrate				
	IG (N=40)		**KG I (N=73**)**	
rcT0	35	87,5 %	59	80,0 %
rcT1	5	12,5 %	14	19,2 %
lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (%)				
12 Monate		94,8		91,6
24 Monate		92,0		82,3
36 Monate		86,3		80,7
48 Monate		86,3		78,9
60 Monate		86,3		78,9
p-Wert*				0,337

*Log Rank (Mantel Cox) Chi-Quadrat-Test

**zu einem Patienten lagen keine Informationen vor

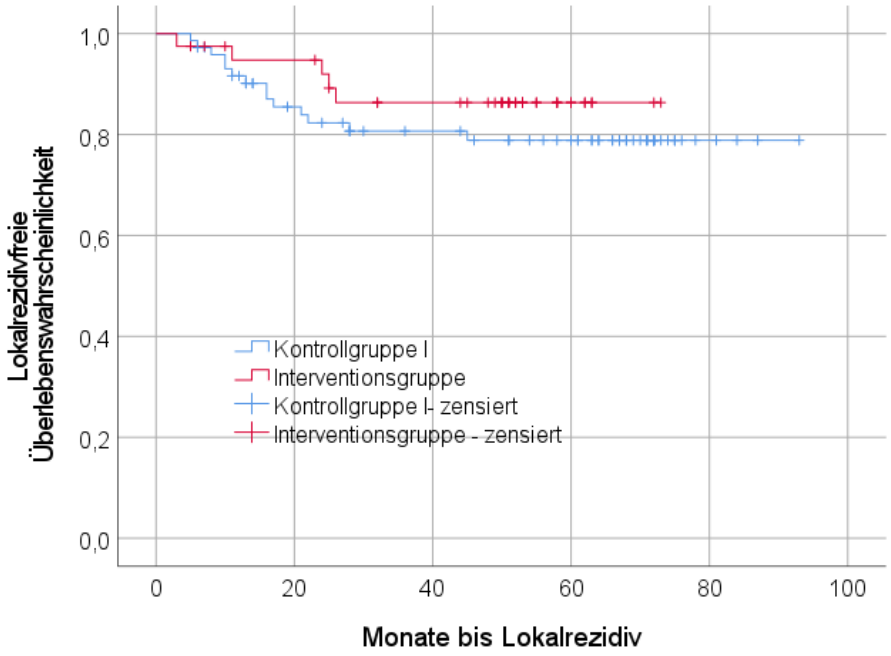

ABBILDUNG 17: LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM)

3.3.3 FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN

Bei der Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens konnte mit einem p= 0,936 kein signifikanter Unterschied zwischen der IG und KG I detektiert werden (siehe Tabelle 24, Abbildung 18).

TABELLE 24: FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I

Fernmetastasierungsrate				
	IG (N=40)		**KG I (N=72)**	
cM0	33	82,5 %	59	82,0 %
cM1	7	17,5 %	13	18,9 %
fernmetastasierungsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (%)				
12 Monate		94,8		91,5
24 Monate		81,6		85,2
36 Monate		81,6		83,5
48 Monate		81,6		81,7
60 Monate		81,6		79,7
p-Wert*				0,936

*Log Rank (Mantel Cox) Chi-Quadrat-Test

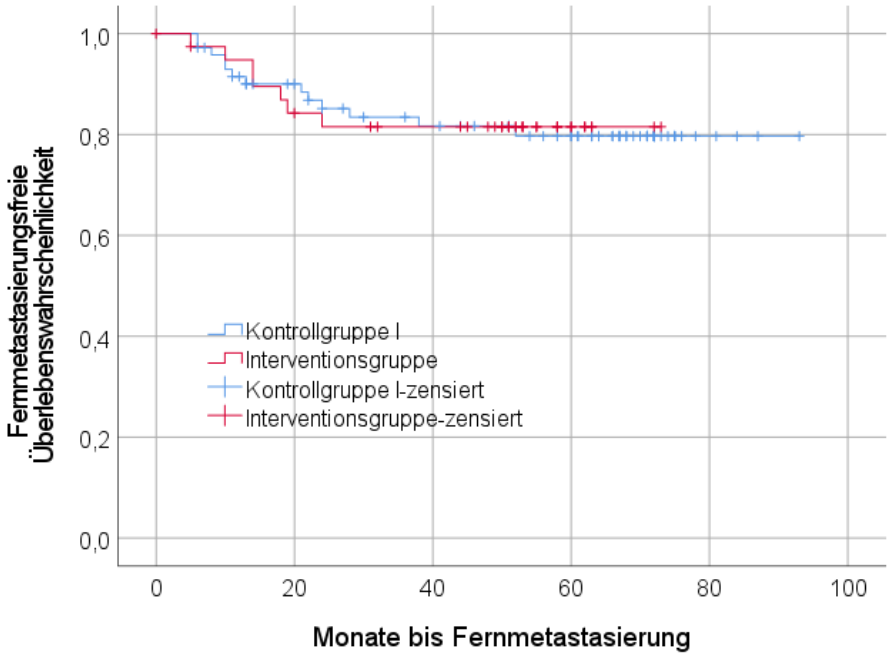

ABBILDUNG 18: FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM)

3.4 TERTIÄRE ENDPUNKTE

3.4.1 AUSWERTUNG DER LEBENSQUALITÄT MIT DEN EORTC-FRAGEBÖGEN QLQ30 UND H&N35

Die Patienten der vorliegenden Studie füllten zu Beginn und am Ende der radioonkologischen Behandlung einen EORTC QLQ30- und H&N35-Fragenbogen aus. Für die Auswertung wurden die Ergebnisse zu Beginn und am Ende der Therapie sowie die Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten in der IG und KG II gegenübergestellt. Die Ergebnisse beider Patientengruppen wurden außerdem mit den Ergebnissen einer anderen Studie (Arraras Urdaniz et al. 2005) mit vergleichbaren Patienten und mit einer Referenzpopulation aus der deutschen Normalbevölkerung verglichen.

3.4.2 VERGLEICH VON INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE

Für den statistischen Vergleich der Antworten der EORTC-Fragebögen in der IG und KG II wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da keine Normalverteilung vorlag (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26). Bei den Ausgangswerten vor Beginn der radioonkologischen Therapie

bestanden bei den Antworten des QLQ30-Fragebogens keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der Erhebung am Therapieende war lediglich der Score, der die soziale Funktion der Patienten abbildete, signifikant verschieden. Patienten der IG zeigten im Vergleich zu Patienten der KG II durchschnittlich bessere Werte ($\bar{X}$ 78,3 vs. 59,2 Punkte; p=0,018). Ein tendenzieller Unterschied bestand beim Score für die physische Funktion ($\bar{X}$ 76,2 vs. 65,9 Punkte; p=0,058) (siehe Tabelle 25).

TABELLE 25: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC QLQ30-FRAGEBOGENS ZWISCHEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2)

EORTC QLQ30	**t1 = Beginn der Therapie**					**t2 = Ende der Therapie**				
	IG (N=36)		**KG II (N=32)**		p-Wert*	**IG (N=30)**		**KG II (N=29)**		p-Wert*
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ		$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	
Global health status/QoL	59,4	21,4	53,7	19,4	0,167	49,7	16,8	52,8	19,8	0,290
Funktionsskalen										
Physical functioning	82,2	20,7	76,7	20,9	0,158	76,2	19,2	65,9	21,8	0,058
Role functioning	78,2	19,5	70,8	28,9	0,481	67,2	24,1	59,8	31,7	0,478
Emotional functioning	72,2	21,6	71,4	18,9	0,605	73,3	21,4	68,1	22,9	0,468
Cognitive functioning	93,0	15,8	91,7	15,0	0,505	87,2	13,3	82,2	23,5	0,795
Social functioning	75,4	25,6	75,5	19,1	0,610	78,3	27,9	59,2	33,5	**0,018**
Symptomskalen										
Fatigue	26,5	21,4	31,9	18,4	0,198	39,6	20,4	46,4	24,1	0,208
Nausea and vomitting	3,2	8,6	3,1	8,8	0,884	19,4	31,0	17,8	25,5	0,833
Pain	29,6	28,0	36,5	23,0	0,153	41,1	23,0	50,0	24,4	0,233
Dyspnoea	12,0	17,8	15,6	25,0	0,846	11,1	23,3	20,7	26,9	0,120
Insomnia	26,8	30,2	27,1	24,2	0,722	30,0	24,8	37,9	28,7	0,283
Appetite loss	8,3	19,8	14,6	23,5	0,223	34,4	34,9	46,0	36,5	0,217
Constipation	12,0	29,5	13,5	26,1	0,350	30,0	33,7	34,5	39,6	0,777
Diarrhoe	2,7	14,4	5,2	14,7	0,390	5,5	15,1	11,5	25,2	0,410
Financial difficulties	22,2	31,4	32,3	35,8	0,224	16,6	25,4	25,3	27,2	0,228

* Mann-Whitney-U-Test, signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck gekennzeichnet

Auch beim krankheitsspezifischen EORTC H&N35-Fragebogen lagen zu Beginn der Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen der IG und KG II vor (siehe Tabelle 26). Am Ende der Therapie zeigten die Scores für die Schluckfähigkeit ($\bar{X}$ 41,4 vs. 60,1 Punkte; p=0,02) und für die Sprechfähigkeit ($\bar{X}$ 28,5 vs. 57,1 Punkte; p<0,001) signifikante Unterschiede. Die Patienten der IG hatten deutlich weniger Probleme beim Schlucken und Sprechen. Ein tendenziell signifikater Unterschied zugunsten der KG II bestand beim Score, der Probleme mit den Zähnen erfasste ($\bar{X}$ 30,0 vs. 19,5 Punkte, p=0,072).

TABELLE 26: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS ZWISCHEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2)

EORTC H&N35	**t1 = Beginn der Therapie**					**t2 = Ende der Therapie**				
	IG (N=36)		**KG II (N=32)**		p-Wert*	**IG (N=30)**		**KG II (N=29)**		p-Wert*
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ		$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	
Pain	23,3	23,9	21,4	19,8	0,950	48,0	24,9	53,4	22,5	0,368
Swallowing	17,5	23,3	22,1	22,2	0,192	41,4	29,8	60,1	24,1	**0,020**
Senses problems	19,9	30,6	18,2	21,8	0,466	52,8	23,6	57,5	30,8	0,745
Speech problems	20,6	23,3	19,5	24,0	0,795	28,5	26,2	57,1	30,1	**<0,001**
Trouble with social eating	21,9	27,3	19,0	20,3	0,950	41,1	33,7	47,1	29,0	0,493
Trouble with social Contact	11,8	17,2	11,0	17,5	0,995	14,7	15,9	18,4	20,8	0,675
Less sexuality	k.A.	k.A.	12,5	33,9	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-
Teeth	20,3	33,5	20,8	28,5	0,571	30,0	36,9	19,5	31,0	0,072
Opening mouth	26,8	34,1	23,9	33,6	0,658	45,6	31,6	18,4	20,8	0,924
Dry mouth	33,3	34,2	22,9	25,6	0,267	48,9	28,2	63,2	32,0	0,359
Sticky saliva	23,1	31,2	28,1	33,4	0,544	48,9	39,2	73,6	26,8	0,113
Coughing	24,1	21,7	29,2	23,1	0,394	41,1	29,4	43,7	30,5	0,686
Felt ill	21,3	25,0	28,1	22,2	0,152	36,7	31,4	51,7	31,1	0,319

* Mann-Whitney-U-Test, signifikante Unterschiede sind durch Fettdruck gekennzeichnet

3.4.3 EORTC QLQ30 – VERGLEICH MIT DEN BEFUNDEN VON ARRARAS URDANIZ ET AL.

Die Patienten in der Studie von Arraras Urdaniz et al. eigneten sich als internationale Vergleichsgruppe, da die Patienten ähnliche onkologische Behandlungen erhielten wie die unsrigen. Zudem deckten sich die Zeitpunkte der Lebensqualitätserhebung mit denen unserer Patienten, sodass eine gute Vergleichbarkeit gegeben war (siehe Tabelle 27).

TABELLE 27: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNG) DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2)

EORTC QLQ30	IG				KG II				Arraras Urdaniz et al.			
	t1 (N=36)		t2 (N=30)		t1 (N=32)		t2 (N=29)		t1 (N=60)		t2 (N=60)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
Global health status/ Quality of Life	59,4	21,4	49,7	16,8	53,7	19,4	52,8	19,8	63,9	17,4	50,0	16,8
Funktionsskalen												
Physical functioning	82,2	20,7	76,2	19,2	76,7	20,9	65,9	21,8	96,3	11,6	75,2	22,7
Role functioning	78,2	19,5	67,2	24,1	70,8	28,9	59,8	31,7	94,7	14,1	65,4	28,8
Emotional functioning	72,2	21,6	73,3	21,4	71,4	18,9	68,1	22,9	84,2	16,9	77,9	19,9
Cognitive functioning	93,0	15,8	87,2	13,3	91,7	15,0	82,2	23,5	96,7	9,2	91,2	14,7
Social functioning	75,4	25,6	78,3	27,9	75,5	19,1	59,2	33,5	94,7	12,3	88,2	18,0
Symptomskalen												
Fatigue	26,5	21,4	39,6	20,4	31,9	18,4	46,4	24,1	6,5	12,7	33,9	23,0
Nausea and vomitting	3,2	8,6	19,4	31,0	3,1	8,8	17,8	25,5	2,4	9,2	20,8	21,8
Pain	29,6	28,0	41,1	23,0	36,5	23,0	50,0	24,4	9,1	13,0	31	24,3
Dyspnoea	12,0	17,8	11,1	23,3	15,6	25,0	20,7	26,9	8,2	16,9	10,5	20,5
Insomnia	26,8	30,2	30,0	24,8	27,1	24,2	37,9	28,7	16,9	24,5	45,1	30,4
Appetite loss	8,3	19,8	34,4	34,9	14,6	23,5	46,0	36,5	6,4	19,4	34,7	32,9
Constipation	12,0	29,5	30,0	33,7	13,5	26,1	34,5	39,6	7,6	19,9	37,9	33,3
Diarrhoe	2,7	14,4	5,5	15,1	5,2	14,7	11,5	25,2	0,6	4,5	3,3	10,0
Financial difficulties	22,2	31,4	16,6	25,4	32,3	35,8	25,3	27,2	1,2	6,2	4,6	17,6

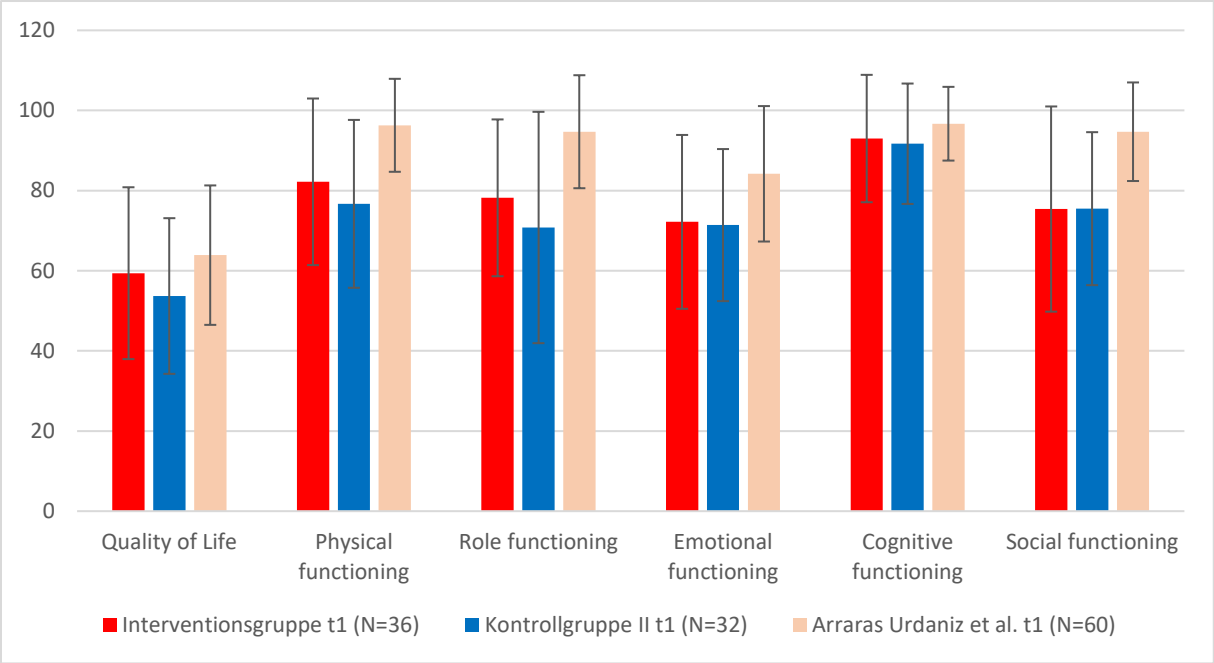

ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

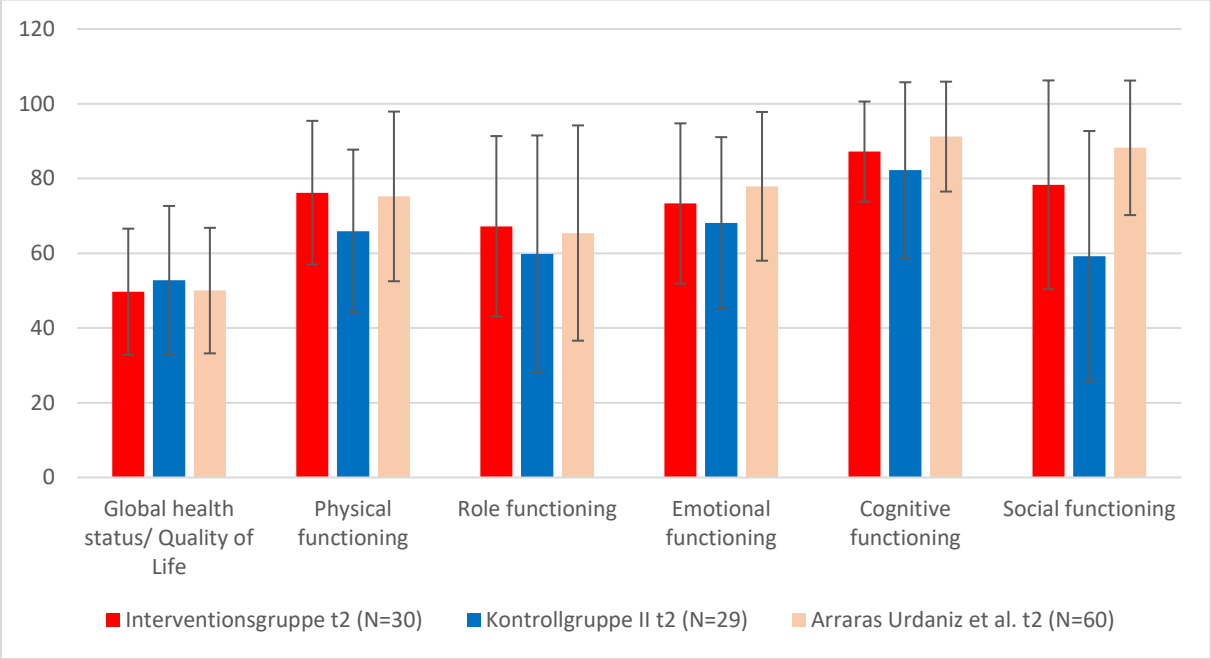

ABBILDUNG 20: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

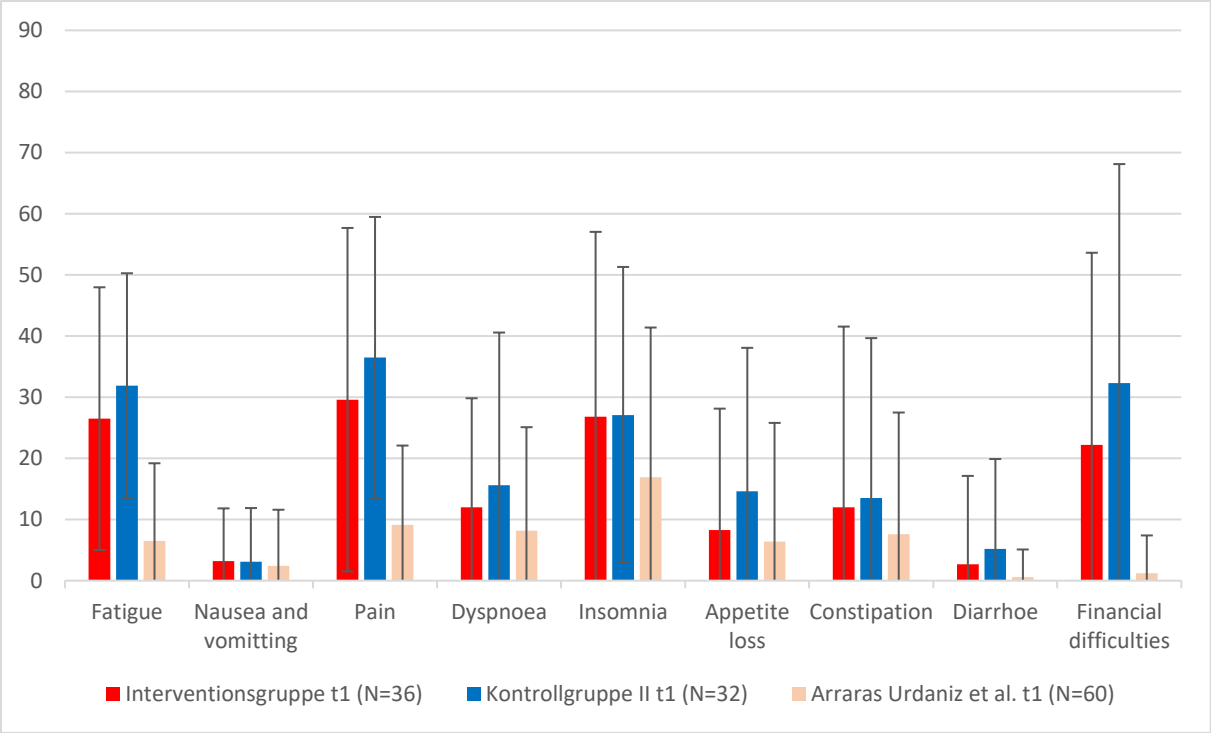

ABBILDUNG 21: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

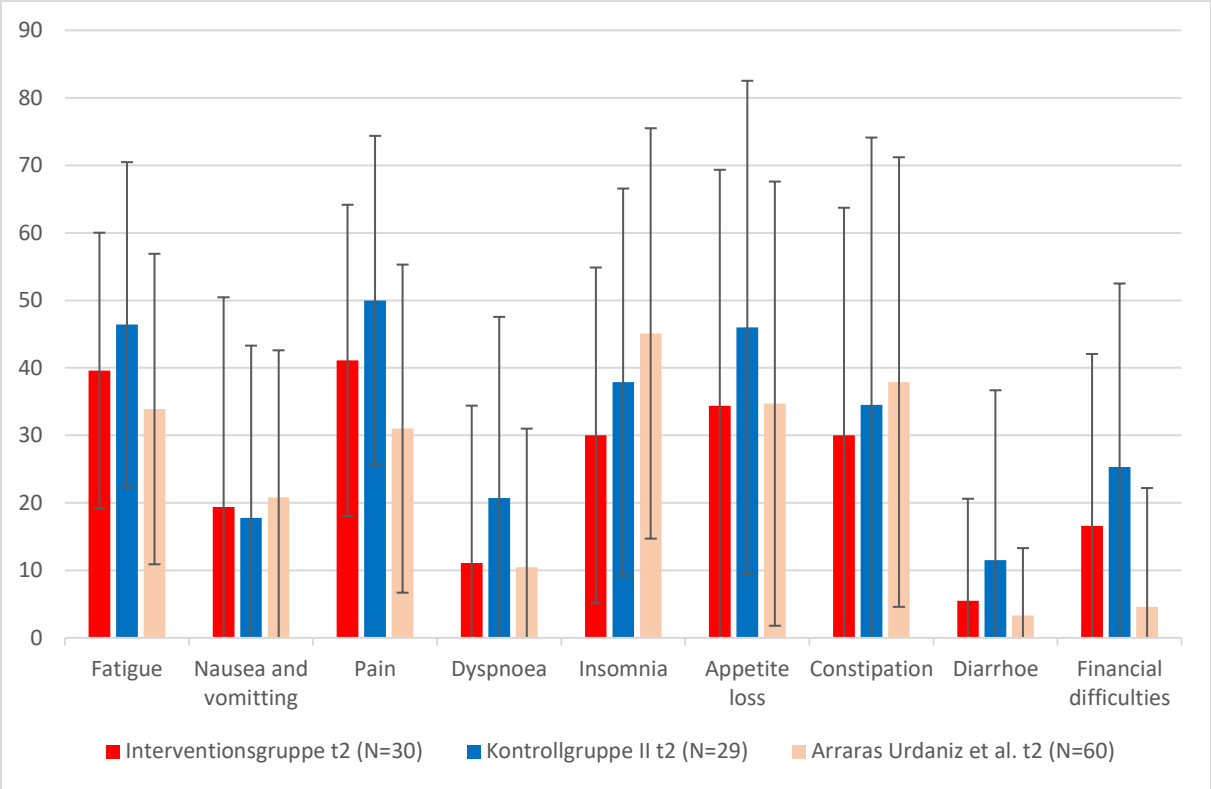

ABBILDUNG 22: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

Der Mittelwert des Scores für die allgemeine Lebensqualität (Global health status/Quality of Life) lag zu Beginn der Behandlung in der IG bei 59,4 Punkten und in der KG II bei 53,7 Punkten. Bei Arraras Urdaniz et al. betrug der Wert 63,9 Punkte (siehe Abbildung 19).

Bei den Funktionsskalen zeigten die IG und KG II für den Bereich der kognitiven Funktionen die höchsten Ausgangswerte ($\bar{X}$ 93,0 bzw. 91,7 Punkte). Der niedrigste Ausgangswert fand sich in der IG bei dem Score zur emotionalen Funktionalität ($\bar{X}$ 72,2 Punkte) und in der KG II beim Score zum Rollenverständnis ($\bar{X}$ 70,8 Punkte). In der Vergleichsgruppe von Arraras Urdaniz et al. zeigte die kognitive Funktion den höchsten ($\bar{X}$ 96,7 Punkte) und die emotionale Funktionalität den niedrigsten Wert ($\bar{X}$ 84,2 Punkte) (siehe Abbildung 19).

Die Patienten der IG und KG II litten bereits zu Beginn der Therapie gleichermaßen unter einer hohen Symptomlast in den Bereichen „Fatigue“ ($\bar{X}$ 26,5 bzw. 31,9 Punkte), „Schmerz“ ($\bar{X}$ 29,6 bzw. 36,5 Punkte) und „Schlaflosigkeit“ ($\bar{X}$ 26,8 bzw. 27,1 Punkte). Die Patienten der KG II gaben zudem noch eine hohe Belastung für den Bereich „Finanzielle Sorgen“ ($\bar{X}$ 32,3 Punkte) an. Die spanische Vergleichsgruppe zeigte zu Behandlungsbeginn insgesamt deutlich niedrigere Punktewerte, die höchste Symptomlast betraf den Bereich „Schlaflosigkeit“ ($\bar{X}$ 16,9 Punkte) (siehe Abbildung 21).

Analysiert wurden zudem die Veränderungen im Laufe der Therapie (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24). Während die KG II zu Beginn und am Ende der Therapie einen konstanten Wert für die Lebensqualität angab (Δ -0,9 Punkte), verschlechterte sich die Lebensqualität in

der IG deutlich (Δ -9,7 Punkte). Eine noch deutlichere Dynamik zeigte die Vergleichsgruppe von Arraras Urdaniz et al. (Δ -13,9 Punkte).

Die größte Differenz bei den Funktionsskalen zeigte die IG für den Bereich „Rollenverständnis (Δ -11 Punkte). In den anderen Bereichen gab es keine deutlichen Veränderungen.In der KG II war der Bereich „soziale Funktion“ (Δ -16,3 Punkte) am stärksten betroffen. Deutliche Verschlechterungen traten aber auch in den Bereichen „Körperfunktion“, „Rollenverständnis“ und „Kognition“ auf (siehe Abbildung 23). In der Vergleichsgruppe von Arraras Urdaniz et al. bestand die größte Punktedifferenz ebenfalls im Bereich „Rollenverständnis“ (Δ -29,3 Punkte). Zudem entwickelte sich insbesondere auch der Bereich „Körperfunktion“ ungünstig (Δ > 20 Punkte).

Die geringste Differenz betraf in der IG und die KG II den Bereich „emotionale Funktionalität“ (Δ +1,1 bzw. -3,3 Punkte) und in der Vergleichsgruppe von Arraras Urdaniz et al. den Bereich kognitive Funktion (Δ -5,5 Punkte).

Bei den Symptomskalen war ein hoher Punktwert Ausdruck einer hohen Symptomlast; eine positive Punkteveränderung bedeutete daher eine Zunahme der Beschwerden.

In der IG kam es zu einer moderaten Zunahme (Δ < 20 Punkte) der Scores für Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Obstipation. Stärker war der Appetitverlust (Δ 26,1 Punkte) betroffen. Die Dyspnoe (Δ -0,9 Punkte) und finanziellen Sorgen (Δ -5,6 Punkte) nahmen dagegen ab.

In der KG II traten starke Verschlechterungen (Δ > 20 Punkte) bei den Scores für Appetitverlust und Obstipationen und moderate Verschlechterungen (Δ < 20 Punkte) bei den Scores für Fatigue, Übelkeit, Schmerzen und Schlafbeschwerden auf. Außerdem kam es zu einer Abnahme des Scores für Finanzielle Sorgen (Δ -7 Punkte).

In der Vergleichsgruppe von Arraras Urdaniz et al. waren die Veränderungen teilweise deutlicher. Starke Verschlechterungen (Δ > 20 Punkte) traten für die Symptombereiche Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipationen auf, moderate Verschlechterungen (Δ < 20 Punkte) in den Bereichen Übelkeit und Erbrechen (siehe Abbildung 24).

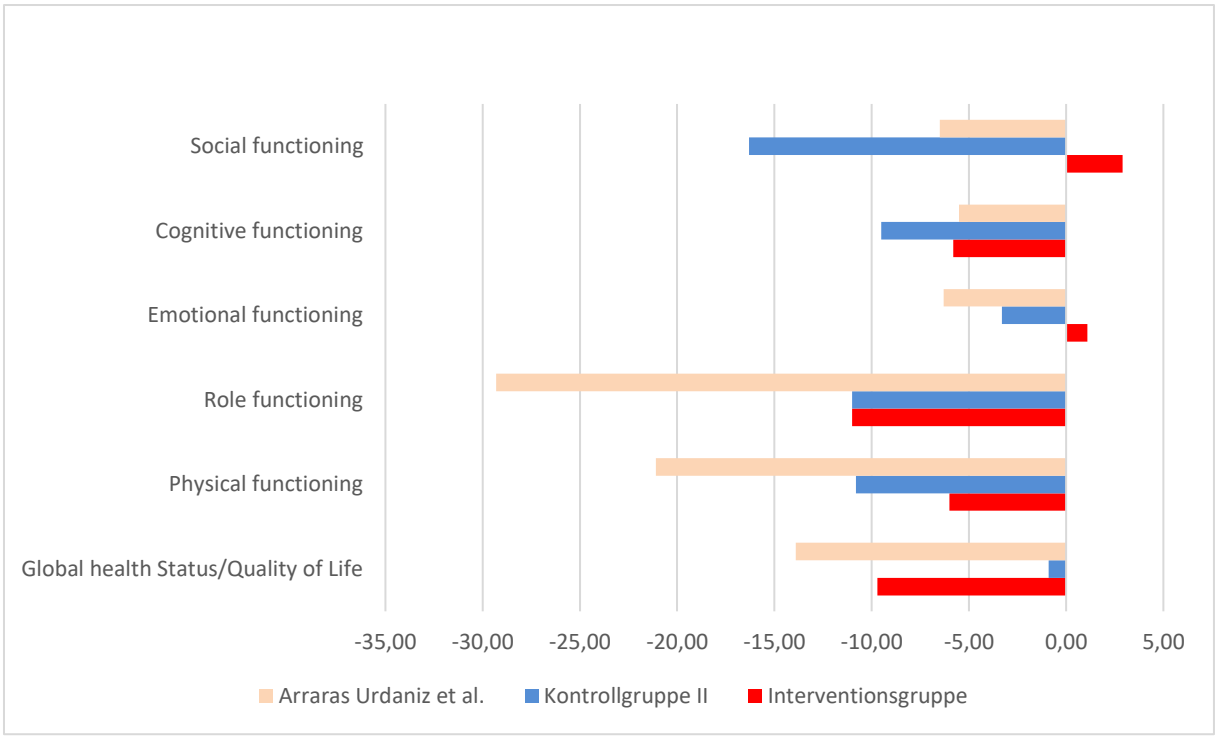

ABBILDUNG 23: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) GLOBAL HEALTH STATUS/ QUALITY OF LIFE & FUNKTIONSSKALEN;
NEGATIVER WERT: ABNAHME DER FUNKTION; POSITIVER WERT: ZUNAHME DER FUNKTION

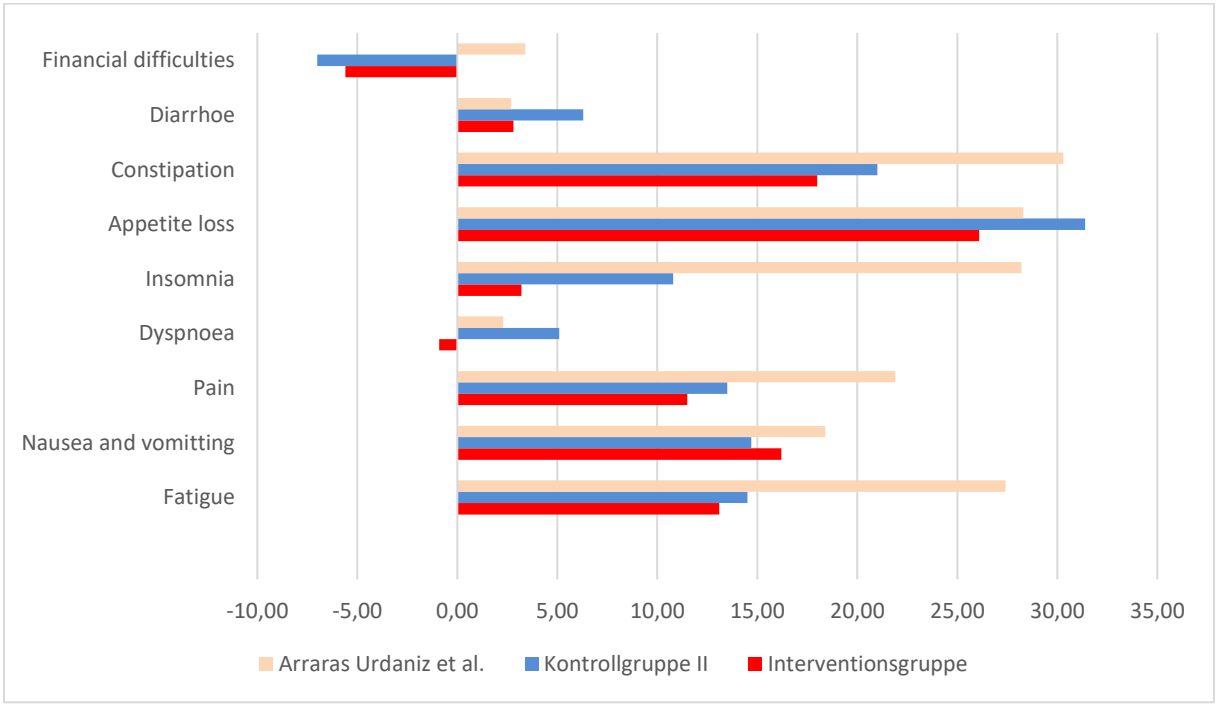

ABBILDUNG 24: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)- SYMPTOMSKALEN;
NEGATIVER WERT: ABNAHME DER SYMPTOMLAST; POSTITIVER WERT: ZUNAHME DER SYMPTOMLAST

3.4.4 EORTC QLQ30 – VERGLEICH MIT DER DEUTSCHEN NORMALBEVÖLKERUNG

Zur Einordnung der Lebensqualität unserer Patienten in der vorliegenden Studie wurden ihre EORTC QLQ30-Werte mit denen der deutschen Normalbevölkerung verglichen (siehe Tabelle 28). Die geschlechtsspezifischen Referenzwerte stammen aus einer 2013 veröffentlichten Erhebung von Waldmann et al. (Waldmann et al. 2013). Der Altersdurchschnitt der Frauen in dieser Erhebung lag bei 51,4 Jahren und der der Männer bei 52,2 Jahren. Bei dem Vergleich wurde die Klassifikation von Osoba et al. (Osoba et al. 1998) verwendet.

TABELLE 28: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – DATEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) VS. VERGLEICHSGRUPPEN VON WALDMANN ET AL. (2013)

EORTC QLQ30	**IG**				**KG II**				**Deutsche Norm**			
	t1 (N=36)		**t2 (N=30)**		**t1 (N=32)**		**t2 (N=29)**		**weiblich (N=2634)**		**männlich (N=2050)**	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
Global health status/Quality of Life	59,4	21,4	49,7	16,8	53,7	19,4	52,8	19,8	65,4	23,9	67,4	23,4
Funktionsskalen												
Physical functioning	82,2	20,7	76,2	19,2	76,7	20,9	65,9	21,8	83,6	20,5	87,0	19,0
Role functioning	78,2	19,5	67,2	24,1	70,8	28,9	59,8	31,7	78,1	29,8	80,7	27,9
Emotional functioning	72,2	21,6	73,3	21,4	71,4	18,9	68,1	22,9	67,2	26,5	72,4	24,5
Cognitive functioning	93,0	15,8	87,2	13,3	91,7	15,0	82,2	23,5	83,7	22,6	83,8	21,8
Social functioning	75,4	25,6	78,3	27,9	75,5	19,1	59,2	33,5	81,3	28,0	83,3	26,4
Symptomskalen												
Fatigue	26,5	21,4	39,6	20,4	31,9	18,4	46,4	24,1	33,7	26,2	28,8	27,9
Nausea and vomitting	3,2	8,6	19,4	31,0	3,1	8,8	17,8	25,5	4,8	13,1	3,4	11,4
Pain	29,6	28,0	41,1	23,0	36,5	23,0	50,0	24,4	30,2	31,4	25,2	29,1
Dyspnoea	12,0	17,8	11,1	23,3	15,6	25,0	20,7	26,9	16,8	26,7	15,3	26,0
Insomnia	26,8	30,2	30,0	24,8	27,1	24,2	37,9	28,7	31,4	33,8	23,7	31,0
Appetite loss	8,3	19,8	34,4	34,9	14,6	23,5	46,0	36,5	9,1	20,7	7,6	19,3
Constipation	12,0	29,5	30,0	33,7	13,5	26,1	34,5	39,6	8,5	21,3	6,0	18,0
Diarrhoe	2,7	14,4	5,5	15,1	5,2	14,7	11,5	25,2	9,6	21,3	9,5	21,1
Financial difficulties	22,2	31,4	16,6	25,4	32,3	35,8	25,3	27,2	13,0	26,7	12,0	25,8

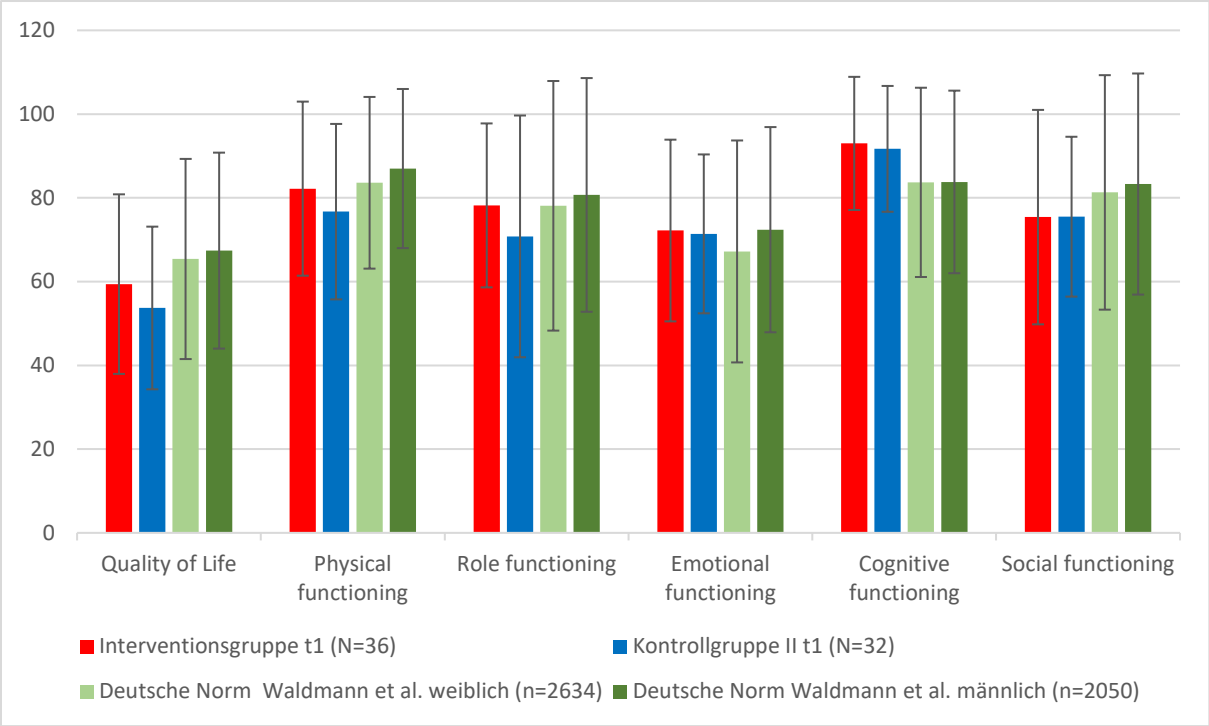

ABBILDUNG 25: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL. 2013)

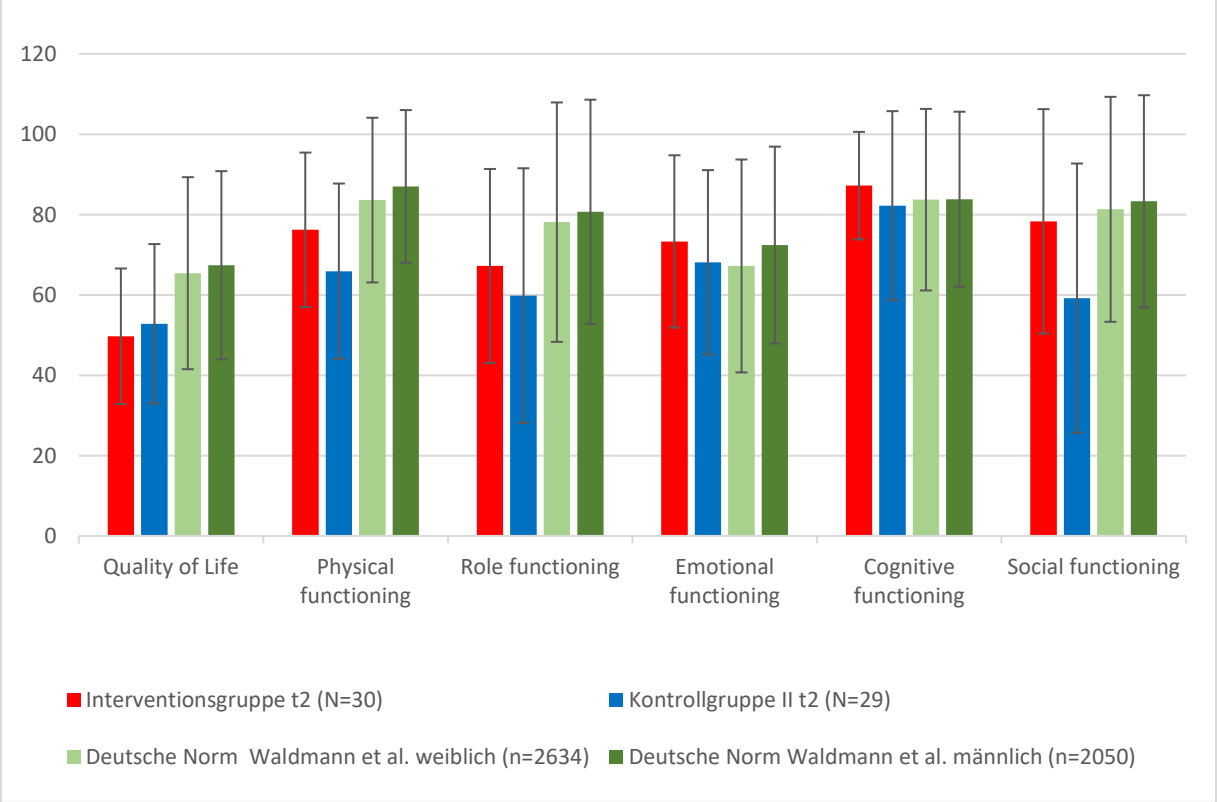

ABBILDUNG 26: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.)

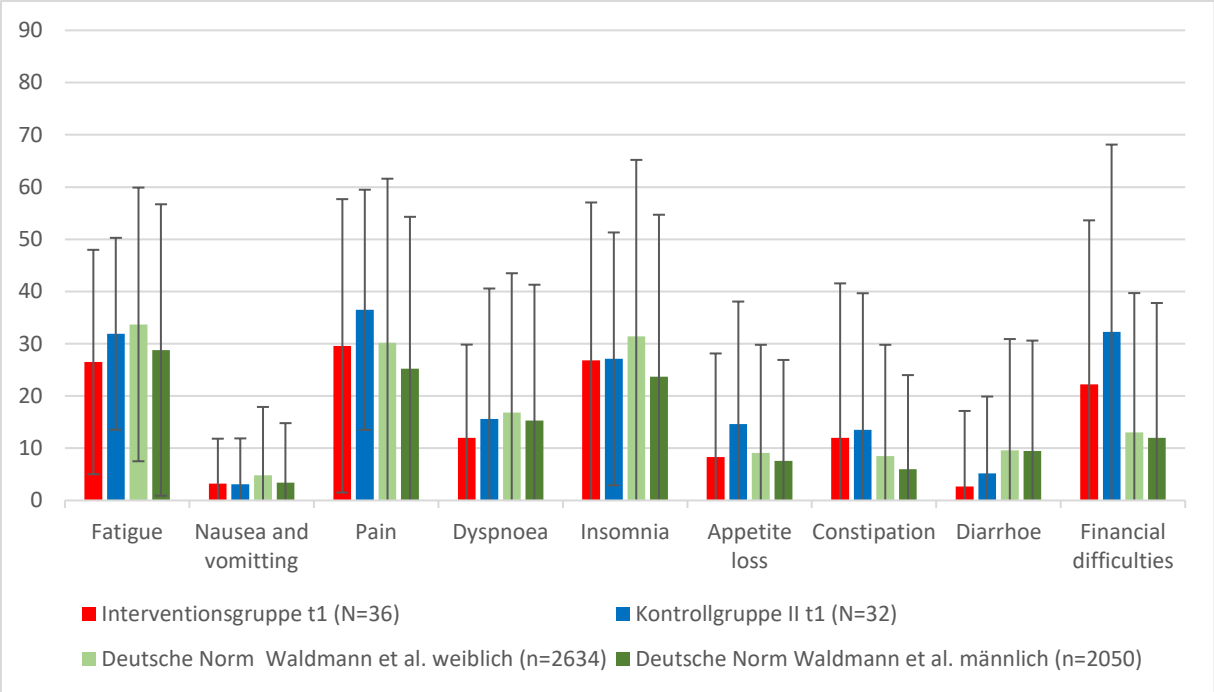

ABBILDUNG 27: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.)

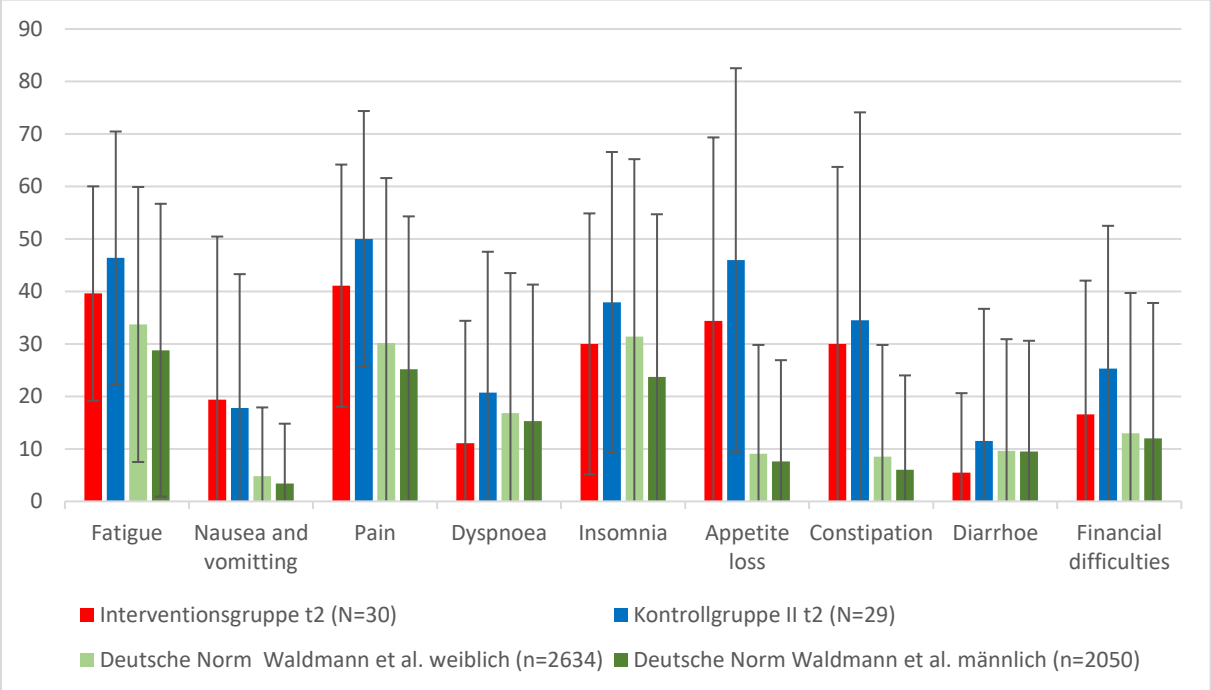

ABBILDUNG 28: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.)

Der allgemeine Gesundheitszustand der Kopf-Hals-Tumor-Patienten in der vorliegenden Untersuchung war zu Beginn der radioonkologischen Behandlung im Vergleich zu dem der deutschen Normalbevölkerung nur leichtgradig eingeschränkt (siehe Abbildung 25).

Die Patienten der IG schätzten ihren Zustand vor der Behandlung hinsichtlich der meisten Aspekte ähnlich ein wie die deutsche Referenzpopulation. Eine Ausnahme bildete die kognitive Funktion, die von den Patienten der IG sogar geringfügig besser bewertet wurde ($\bar{X}$ 93,0 Punkte vs. 83,7/83,8 Punkte).

Die Patienten der KG II gaben bei der physikalischen und sozialen Funktion sowie beim Rollenverständnis leichtgradig niedrigere Werte an als die Referenzpopulation. Ähnlich wie die IG schätzten sie aber ihre kognitive Funktion im Vergleich zur deutsche Referenzpopulation besser ein ($\bar{X}$ 91,7 Punkte vs. 83,7/83,8 Punkte).

Die Symptomlast der Kopf-Hals-Tumorpatienten war zu Beginn der onkologischen Behandlung vergleichbar mit den Werten der deutschen Referenzpopulation. Auffällig waren leicht höhere Werte im Bereich „Obstipation“ und moderat bis stark erhöhte Werte im Bereich „Finanzielle Schwierigkeiten“ (siehe Abbildung 27).

Am Ende ihrer radioonkologischen Behandlung bildeten die Ergebnisse des QLQ30-Fragebogens der Tumorpatienten eine moderat schlechtere allgemeine Lebensqualität im Vergleich zur Referenzbevölkerung ab ($\bar{X}$ 49,7/52,8 Punkte vs. 64,5/67,4 Punkte). Auch bezüglich ihrer körperlichen Funktion und Rollenfunktionen zeigten die Tumorpatienten am Ende ihrer onkologischen Behandlung leicht bis moderat schlechtere Werte. Die Werte für die emotionale und kognitive Funktion waren dagegen mit denen der Normalbevölkerung vergleichbar. Eine Ausnahme bildeten die Werte der KG II zur Sozialen Funktion, die deutlich schlechter waren als in der Normalbevölkerung ($\bar{X}$ 59,2 Punkte vs. 81,3/83,3 Punkte) (siehe Abbildung 26).

Außerdem gaben die Tumorpatienten zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zur Normalbevölkerung eine leicht bis moderat erhöhte Symptomlast an. Eine starke Erhöhung der Symptomlast ergab sich für die Bereiche „Schmerzen“ ($\bar{X}$ 41,1/50,0 Punkte vs. 30,2/25,2 Punkte), „Appetitverlust“ ($\bar{X}$ 34,4/46,0 Punkte vs. 9,1/7,6 Punkte) und „Obstipation“ ($\bar{X}$ 30,0/34,5 Punkte vs. 8,5/6,0) (siehe Abbildung 28).

3.4.5 EORTC H&N35 – VERGLEICH MIT DEN BEFUNDEN VON ARRARAS URDANIZ ET AL.

Tabelle 29 stellt die Befunde des EORTC H&N35-Fragebogens der vorliegenden Studie und der Studie von Arraras Urdaniz et al. (2005) gegenüber. Die H&N35-Symptomskalen legen einen besonderen Fokus auf die durch ein Malignom im Kopf-Hals-Bereich und die entsprechenden Therapien auftretenden Beschwerden. Hohe Werte sind Ausdruck einer hohen Symptomlast.

TABELLE 29: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2)

EORTC H&N35	**IG**				**KG II**				**Arraras Urdaniz et al.**			
	t1 (N=36)		**t2 (N=30)**		**t1 (N=32)**		**t2 (N=29)**		**t1 (N=60)**		**t2 (N=60)**	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
Pain	23,3	23,9	48,0	24,9	21,4	19,8	53,4	22,5	6,9	11,5	36,1	22,6
Swallowing problems	17,5	23,3	41,4	29,8	22,1	22,2	60,1	24,1	9,1	18,5	68,8	20,5
Senses problems	19,9	30,6	52,8	23,6	18,2	21,8	57,5	30,8	4,5	15,1	41,7	29,7
Speech problems	20,6	23,3	28,5	26,2	19,5	24,0	57,1	30,1	10,1	20,1	30,1	27,9
Trouble with social eating	21,9	27,3	41,1	33,7	19,0	20,3	47,1	29,0	7,6	15,8	40,9	16,4
Trouble with social Contact	11,8	17,2	14,7	15,9	11,0	17,5	18,4	20,8	0,9	4,5	15,2	15,0
Less sexuality	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	12,5	33,9	k.A.	k.A.	15,2	32,1	69,1	42,8
Teeth	20,3	33,5	30	36,9	20,8	28,5	19,5	31,0	1,2	6,2	13,7	22,3
Opening mouth	26,8	34,1	45,6	31,6	23,9	33,6	18,4	20,8	4,7	14,7	27,5	23,8
Dry mouth	33,3	34,2	48,9	28,2	22,9	25,6	63,2	32,0	8,8	17,3	66,0	27,1
Sticky saliva	23,1	31,2	48,9	39,2	28,1	33,4	73,6	26,8	12,3	24,9	76,5	20,3
Coughing	24,1	21,7	41,1	29,4	29,2	23,1	43,7	30,5	15,2	26,0	32,0	30,8
Felt ill	21,3	25,0	36,7	31,4	28,1	22,2	51,7	31,1	7,0	16,3	28,8	26,7

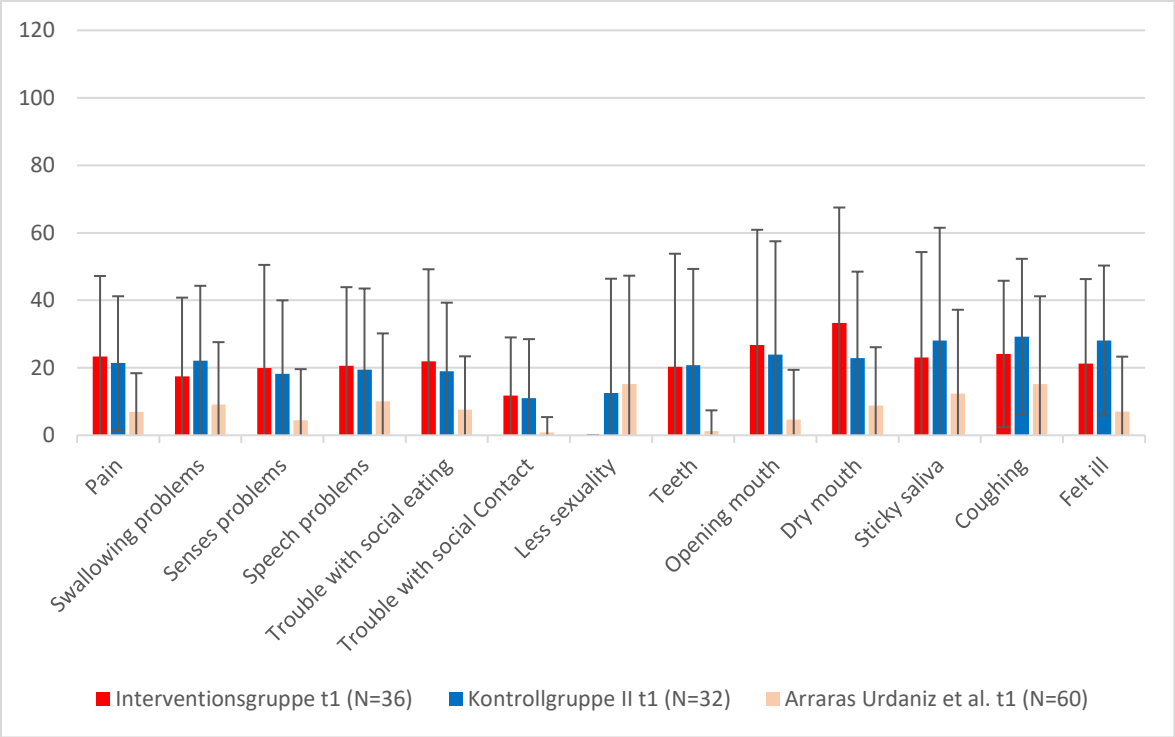

ABBILDUNG 29: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1)– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

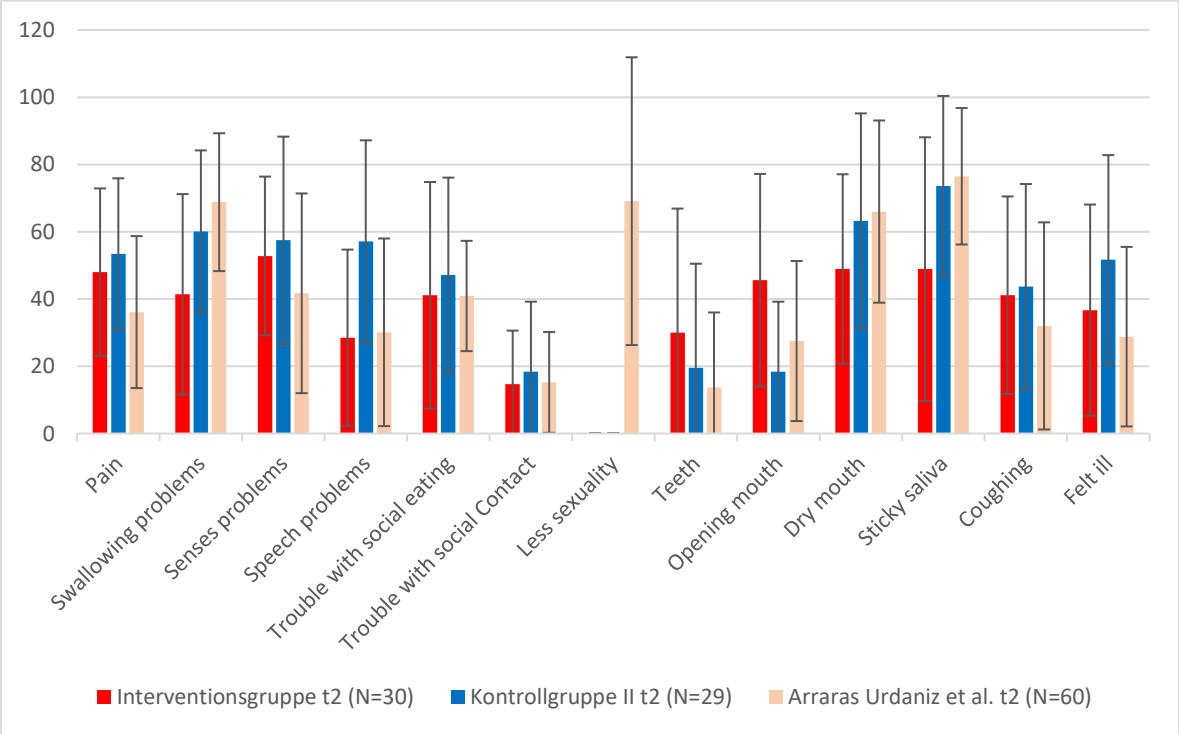

ABBILDUNG 30: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2)– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

Zu Beginn der radioonkologischen Behandlung zeigte die IG die größten Beschwerden in den Bereichen „Mundtrockenheit“, „Mundöffnung“, „Husten“, „Schmerzen“ und „zäher Speichel“. Die KG II gab die größten Beschwerden in den Bereichen „Mundöffnung“, „Husten“, „zäher Speichel“ und „allgemeines Krankheitsgefühl“ an. Die geringsten Beschwerden zu Beginn der Therapie bestanden für beide Gruppen in dem Bereich „soziale Kontakte“ ($\bar{X}$ 11,8 und 11,0 Punkte) (siehe Tabelle 29 und Abbildung 29).

In beiden Studiengruppen kam es im Laufe der Therapie erwartungsgemäß zu einer Zunahme der Symptomlast (siehe Tabelle 29 und Abbildung 31). Auffällig war, dass die KG II eine stärkere Verschlechterung bei den Schleimhaut-bezogenen Beschwerden aufwies. Der Score für die Schluckbeschwerden nahm in der IG um 23,9 Punkte und in der KG II um 38,0 Punkte zu. Auch in den Bereichen Mundtrockenheit (Δ +15,6 vs. Δ +40,3 Punkte) und zäher Speichel (Δ +25,8 vs. Δ +45,5 Punkte) war die Beschwerdezunahme in der KG II deutlich stärker. Ähnlich verhielt es sich bei der Funktion der Sinnesorgane (Δ +32,9 vs. Δ +39,3 Punkte) und bei den Problemen beim Essen in Gesellschaft (Δ +19,2 vs. Δ +28,1 Punkte). Auch das allgemeine Krankheitsgefühl nahm in der KG II stärker zu als in der IG (Δ +15,4 vs. Δ +23,6 Punkte). Während die IG eine leichte Zunahme von Zahnproblemen und Problemen bei der Mundöffnung aufwies, zeigte die KG II eine Verbesserung in diesen Bereichen (Δ +9,7 vs. Δ -1,3 Punkte und Δ +18,8 vs. Δ -5,5 Punkte).

Die spanische Vergleichsgruppe gab zu Beginn der Behandlung insgesamt deutlich niedrigere Werte an als unsere Patienten, am Ende der Behandlung war die Symptomlast aber vergleichbar. Insbesondere Schluckbeschwerden (Δ +59,7 Punkte), Mundtrockenheit (Δ +57,2 Punkte) und die Zähflüssigkeit des Speichels (Δ +64,2 Punkte) hatten massiv zugenommen (siehe Tabelle 29 und Abbildung 30).

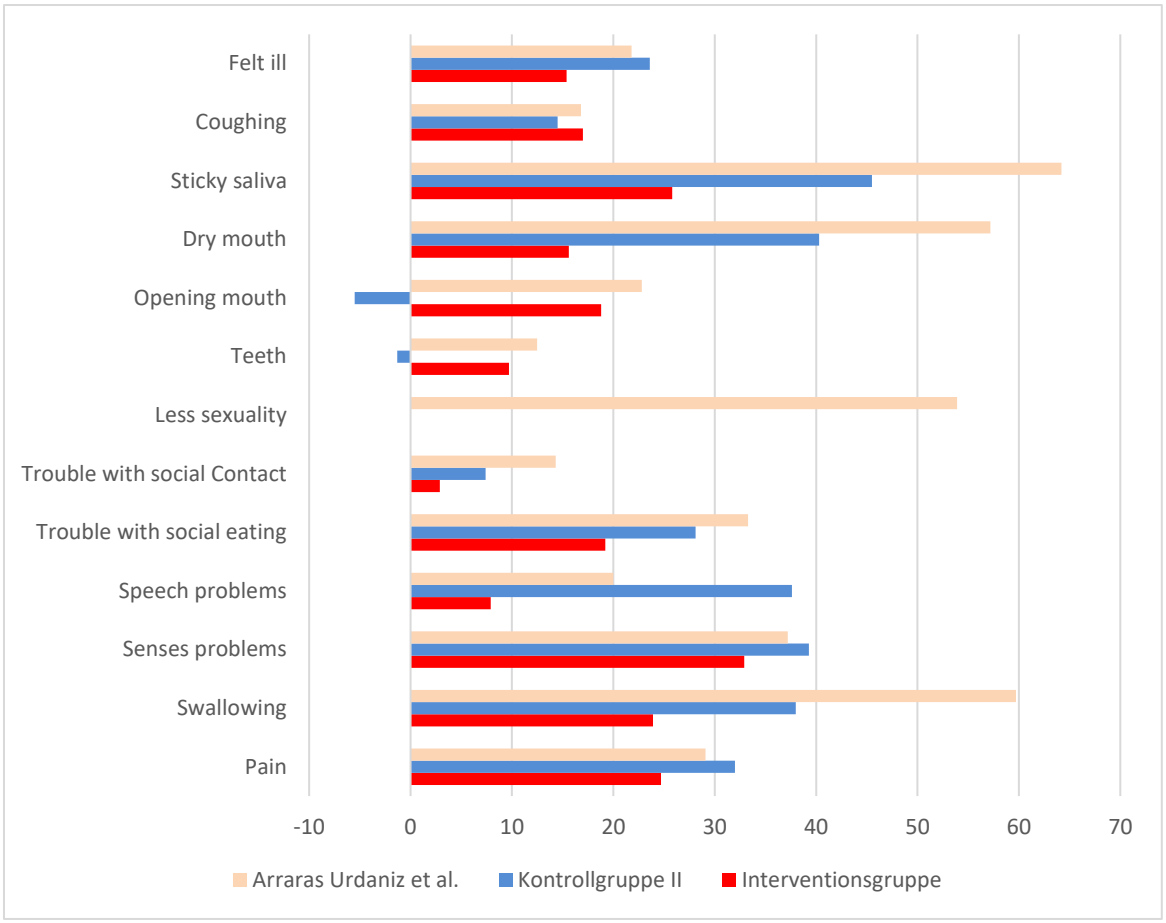

ABBILDUNG 31: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)

IV. DISKUSSION

4.1 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Maligne Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches stellen mit ca. 3,5 % nur einen geringen Anteil der Tumorerkrankungen in Deutschland dar. Betroffen sind zu ca. 75 % Männer, wobei die Rate an erkrankten Frauen zunimmt (Kaatsch R. und Spix C. et al. 2017). In Abhängigkeit vom Tumorstadium und von der Tumorlokalisation besteht die Therapie aus einer Operation mit potenziell anschließender Radiotherapie (RT) / Radiochemotherapie (RCT) oder einer definitiven RCT / Radioimmuntherapie. Keine der Therapien ist den anderen prinzipiell überlegen, woraus sich die Notwendigkeit einer individuellen Therapieentscheidung ableitet (Harris et al. 2015; Neumaier 2015).

Eine RT des Kopf-Hals-Bereiches ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, von denen die enorale Mukositis als am belastendsten gilt. Sie ist oft sehr schmerzhaft, führt häufig zu einem Opioid-Bedarf und beeinträchtigt sowohl die orale Nahrungsaufnahme als auch die Lebensqualität der Patienten (Duncan et al. 2005 May).

Die Low Level Laser Therapie (LLLT) ist für eine Vielzahl von Indikationen anerkannt und gilt als aussichtsreiche Option zur Linderung der Nebenwirkungen einer RT im Kopf-Hals-Bereich. Die Studienlage zu dieser Thematik ist jedoch widersprüchlich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war somit, die Durchführbarkeit der LLLT im klinischen Alltag und deren Wirksamkeit zu verifizieren. Dazu wurde im Rahmen dieser nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudie eine prospektive Interventionsgruppe (IG) (RT / RCT + LLLT) mit einer retrospektiven Kontrollgruppe I (KG I) (RT / RCT) und einer prospektiven KG II (RT / RCT) hinsichtlich der akuten therapieassoziierten Toxizitäten und der Lebensqualität unter der Therapie (EORTC-Fragebögen QLQ30 und H&N35) verglichen.

4.2 KLINISCHER NUTZEN DER LOW LEVEL LASER THERAPIE

International wurde in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder versucht, eine eindeutige Wirksamkeit der LLLT festzustellen und ein klares Therapieschema bei strahlentherapieassoziierter Mukositis zu entwerfen.

Eine der ersten Studien zur Wirksamkeit der LLLT bei der Verhinderung einer Mukositis zeichnete sich bei zwar geringer Patientenzahl (N=30) durch einen gut strukturieren Studienaufbau (prospektiv, Randomisierung der Patienten, Anwendung eines Placebo-Lasers in der KG) aus. In der LLLT-Gruppe trat eine Grad III-Mukositis signifikant seltener auf (35,2 % vs. 7,6 %; $p \leq 0{,}01$) (Bensadoun et al. 1999). Migliorati et al. sprachen sich 2013 in ihrem systematischen Review für einen Einsatz der LLLT zur Prophylaxe der oralen Mukositis während einer RT von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich aus. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse in der Literatur

verzichteten die Autoren aber auf eine entsprechende Empfehlung bei einer kombinierten RCT (Migliorati et al. 2013).

In unsere vorliegende Untersuchung wurden Patienten mit kurativer RT und RCT eingeschlossen. In der IG und der KG I erhielt der überwiegende Anteil der Patienten eine kombinierte RCT (77,5 % und 56,8 %), während in die KG II ausschließlich Patienten mit kombinierter RCT eingeschlossen wurden. Eine Subgruppenanalyse diesbezüglich erfolgte aufgrund der insgesamt kleinen Patientenzahlen nicht.

In einer kleinen klinisch prospektiven Studie von Carvalho et al. erhielten die Patienten (N=70) simultan zur RT / RCT eine LLLT-Behandlung mit 3,8 J/cm³ bzw. 1,3 J/cm³. Die Gruppe mit der höheren LLLT-Energiedosis entwickelte zu einem späteren Zeitpunkt eine orale Mukositis Grad II (p=0,005) und zeigte im Behandlungsverlauf eine signifikant geringere Ausprägung der oralen Mukositis (p≤0,019 für die Wochen 2–4) (Carvalho et al. 2011).

Die Aussagekraft dieser genannten, die LLLT positiv bewertenden Studien wird teilweise durch die geringen Fallzahlen gemindert. Die deutsche Leitlinie für Supportivtherapie bei Onkologischen Patienten bezieht sich auf drei größere, randomisierte, doppelblinde Studien. In diesen Studien wurde die LLLT-Therapie gegen eine Placebo-Laser-Therapie randomisiert. Das Behandlungsprocedere (Sicherheitsvorkehrungen, Nachahmung akustischer Signale des Lasergerätes) war für die Patienten beider Gruppen identisch. Die Einschätzung der Mukositis-Ausprägung und die Laser-Behandlungen erfolgten durch verschiedene Personen.

Eine dieser Studien mit 94 Patienten detektierte in der LLLT-Gruppe einen drastischen Rückgang der oralen Mukositis Grad III–IV (6,4 % vs. 40,5 %) und ein signifikant geringeres Vorkommen enoraler Ulcerationen (59,6 % vs. 21,3 %; p= <0,001) (Antunes et al. 2013). In einer anderen Phase III Studie mit 75 Patienten, deren Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit einer RCT behandelt wurden, waren die Ergebnisse weniger überzeugend. Hinsichtlich des Auftretens einer höhergradigen Mukositis bestand zwischen LLLT- und Placebo-Gruppe im Beobachtungsverlauf kein signifikanter Unterschied (p=1,0 in Woche zwei; p=0,08 in Woche vier; p=1,0 in Woche sechs). Das Gleiche galt für die Schmerzausprägung (Gouvêa de Lima et al. 2012). In einer Phase III Studie mit 83 Patienten aus sieben französischen Krankenhäusern wurde mit der LLLT/Placebo-Behandlung bei den ersten klinischen Anzeichen einer oralen Mukositis begonnen. Eine orale Mukositis WHO Grad III oder IV wurde bei 54,8 % der LLLT-Patienten und bei 43,9 % der Placebo-Patienten dokumentiert; es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,32). Gleiches galt für den Schmerzmittelbedarf (Legouté et al. 2019).

Ebenso heterogen wie die Ergebnisse zur Wirksamkeit der LLLT sind auch die Empfehlungen zur Durchführung und Dosierung der Therapie. In einem Review von 2016 listeten die Autoren Behandlungsempfehlungen für verschiedene Indikationen. Bei einer RCT soll die LLLT ab dem ersten Tag der RT mindestens dreimal wöchentlich, besser täglich durchgeführt werden. Für eine prophylaktische Laserbehandlung werden 2 J pro Einstrahlrichtung und Sitzung empfohlen, für eine therapeutische Laserbehandlung bei höhergradiger Mukositis 4 J (Zecha et al. 2016).

In einer Studie zum Effekt der Energiemenge der eingestrahlten Dosis auf die Effektivität der Lasertherapie mit 58 Patienten verglichen die Autoren LLLT-Dosierungen von 0,25 J und 1,0

J pro Einstrahlrichtung und Sitzung. Der Arm mit der höheren Energie-Dosis zeigte eine signifikant geringere Rate oraler Mukositiden (p=0,04). Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts des Auftretens (p=0,27), der Dauer der aktiven Mukositis (p=0,51) oder des Schweregrads der Mukositis (p=0,37) fehlten jedoch (Guedes et al. 2018).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Studienlage zur Wirksamkeit der LLLT für die Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis bei RT/RCT widersprüchlich ist. Belege für eine gute Wirksamkeit werden durch Studien gleichen Gütestandards widerlegt. Ausschlaggebende Faktoren für die Wirksamkeit der LLLT wurden bislang nicht identifiziert. Die vorliegende Arbeit reiht sich in die heterogene Studienlandschaft ein.

4.3 PATIENTENKOLLEKTIV

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock wurden im Studienzeitraum jährlich circa 150 Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches (ohne Basalzell-Karzinome, Melanome und Sarkome) behandelt. Das Einzugsgebiet des zentralen klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern/ Registerstelle Rostock umfasst ca. 570.000 Einwohner. Die Inzidenz einer radioonkologischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten betrug somit ca. 1:3800 (Hoffmann et al.).

Die IG der vorliegenden Arbeit umfasste 40 Patienten, die von Dezember 2013 bis März 2015 in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock eine RT / RCT erhielten. Die KG I aus 74 Patienten wurde zwischen Januar 2011 und November 2013 therapiert und die KG II mit 32 Patienten zwischen Januar 2019 und Februar 2020.

In allen drei Patientengruppen waren Männer deutlich überrepräsentiert (77,5 % IG, 83,8 % KG I, 74,2 % KG II). Dies deckt sich mit epidemiologischen Daten, nach welchen Männer drei- bis viermal häufiger von Kopf-Hals-Tumoren betroffen sind als Frauen (Wannenmacher et al. 2013). Die Geschlechterverteilung in IG und KG II war mit 77,5 % zu 22,5 % bzw. 74,2 % zu 25,8 % vergleichbar. Damit lag der Anteil der weiblichen Erkrankten in diesen Gruppen in einer ähnlichen Größenordnung wie in deutschlandweiten Erhebungen (knapp 25 %) (Kaatsch R. und Spix C. et al. 2017; Schütz J. et al. 2015). Die IG wies mit 83,8 % zu 16,2 % einen niedrigeren Frauenanteil auf.

Der überwiegende Anteil unserer Studienpatienten litt unter einem fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC Stadium III + IV: KG I 78,4 %, IG 85 %, KG II 87,5 %). Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit niedrigen Tumorstadien oftmals keine Strahlentherapie benötigen (Machiels et al. 2020) und damit nicht in unser Patientenklientel fallen. Weiterhin zeigen aktuelle epidemiologische Erhebungen, dass Frauen für die meisten Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich eine günstigere Stadienverteilung aufweisen (Wienecke und Kraywinkel 2019). Daraus kann abgeleitet werden, dass jede Studie mit einem hohem Anteil männlicher Patienten auch einen hohen Anteil fortgeschrittener Tumorstadien aufweist.

Das mittlere und mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war in den Studiengruppen vergleichbar (IG: 59,15 / 57,5 Jahre; KG I: 59,53 / 59,5 Jahre; KG II 59,84 / 60,0 Jahre), wobei

die Patienten in der IG zum Zeitpunkt der onkologischen Behandlung ein wenig jünger waren als die Patienten aus den KG. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten lag knapp unter dem deutschlandweiten Durchschnitt von 65 (Frauen) bzw. 63 Jahren (Männer) (Kaatsch P. und Spix C. et al. 2019).

Bei Erstaufnahme in unserer Klinik wurde der Allgemeinzustand der Patienten mittels Karnofsky Performance Index (KPI) erhoben. Der mediane KPI lag für die IG bei 85 % und für die KG I und KG II jeweils bei 80 %. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied für den KPI zwischen IG und KG I (p=0,049) und KG II (p=0,026).

Zudem traten in der IG weniger Komorbiditäten auf als in den KG. Lediglich die arterielle Hypertonie war in allen drei Studiengruppen vergleichbar oft vorhanden (IG: 45 % vs. KG I: 48,6 % vs. KG II: 48,5 %), die meisten anderen erhobenen Erkrankungen wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit traten in den KG häufiger auf (siehe Tabelle 10). Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass der Allgemeinzustand der Patienten in der IG zu Beginn der Therapie etwas besser war als in den Vergleichsgruppen.

Da eine akute Schleimhauttoxizität unter Radiotherapie stets in den strahlenexponierten Mukosa-Arealen auftritt, hängt das Auftreten und die Ausprägung dieser Nebenwirkung von der Tumorentität ab. Um die akuten Nebenwirkungen in der IG und den KG vergleichen zu können, sollten die Tumorentitäten und damit die bestrahlten mukosalen Volumina möglichst identisch sein. In allen drei Studiengruppen dominierten Oropharynx-Karzinome, gefolgt von Mundhöhlen-Karzinomen. Die dritthäufigste Tumorentität war in allen Studiengruppen das Hypopharynx-Karzinom (siehe Tabelle 13). Somit kann aufgrund der ähnlichen Verteilung der Tumorentitäten von vergleichbaren bestrahlten mukosalen Volumina ausgegangen werden.

Diese Vergleichbarkeit hinsichtlich der Tumorentitäten und der Bestrahlungsfelder spielte auch bei der Auswahl der Vergleichsstudien eine Rolle. In einer Phase III Studie zur Effektivität der LLLT von Antunes et al. wurden lediglich Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Nasopharynx-Karzinomen eingeschlossen (Antunes et al. 2013); in einer Phase III Studie von Gautam et al. dagegen hauptsächlich Patienten mit Oropharynx-Karzinomen und Karzinomen der Mundhöhle (Gautam et al. 2012 Sep). In der unsererseits bezüglich des Vergleiches der Lebensqualität bemühten Studie von Arraras Urdaniz et al. umfasste der eine Studienarm 30 % Larynxkarzinome (9 Patienten), 27 % Oropharynxkarzinome (8 Patienten) und 23 % Hypopharynxkarzinome (7 Patienten). Der andere Studienarm bestand hauptsächlich aus Oropharynxkarzinompatienten (57 %, 17 Patienten), gefolgt von Larynxkarzinompatienten (30 %, 9 Patienten) und Hypopharynxkarzinompatienten (6 %, 2 Patienten). Da in unserer Studienpopulation im Gegensatz dazu die Larynxpatienten den geringsten Anteil ausmachten, muss bei dem Vergleich beider Studien diese Imbalance berücksichtigt werden.

4.4 RISIKOFAKTOREN

Als wichtigste Risikofaktoren für ein Malignom des Kopf-Hals-Bereiches gelten der Zigaretten- und Alkoholkonsum. Kombiniert weisen die beiden Faktoren einen multiplikativen Effekt auf (Kaatsch P. und Spix C. et al. 2019; Wannenmacher et al. 2013).

70 % der Patienten der IG und 74,3 % der Patienten der KG I gaben zu Beginn der Therapie an, aktiv zu rauchen. Die genaue Nikotinanamnese wurde bei der klinischen Erstvorstellung zwar abgefragt, doch nicht in allen Fällen beantwortet. Somit ist nur eine eingeschränkte Aussage über das tatsächliche Rauchverhalten der Patienten möglich. Beispielsweise wurde nicht explizit erhoben, wie viele Patienten das Rauchen direkt nach der Tumordiagnose oder nach der Operation eingestellt haben. Der Anteil an Rauchern im vorliegenden Patientenkollektiv lag insgesamt um ein Vielfaches höher als im bundesdeutschen Durchschnitt (Männer: 28 %, Frauen: 23 % (Atzendorf et al. 2019)).

Zu Beginn der radioonkologischen Therapie gaben 45 % der Patienten der IG und 39,2 % der KG I an, regelmäßig Alkohol zu trinken. Das genaue Ausmaß des Alkoholkonsums wurde aber nicht systematisch erfasst. Einige Patienten berichteten jedoch während des Behandlungszeitraumes von intensivem und mitunter fortgeführtem Alkoholkonsum. Im Vergleich dazu lag laut einer aktuellen Erhebung 2019 die Prävalenz des Konsums kritischer Mengen Alkohol bei 18,1 % in der deutschen Allgemeinbevölkerung, ohne signifikante Unterschiede bei Männern und Frauen (Atzendorf et al. 2019).

Ein weiterer Risikofaktor für Malignome des Kopf-Hals-Bereiches ist eine Infektion mit den HPV-Untergruppen 16 und 18. Vor allem Patienten ohne klassische Risikoanamnese weisen häufig HPV-getriebene Karzinome auf. Die Inzidenz dieser Tumoren nimmt weltweit zu. Aufgrund der erheblichen Bedeutung der HPV-Assoziation für die Prognose werden diese Karzinome in aktuellen Klassifikationen extra geführt. In der klinischen Routine soll daher ein HPV-DNA-Nachweis und eine p16INK4a-Immunhistochemie durchgeführt werden (Wittekind 2017). Länder mit einer hohen HPV-Vakzinierungsrate zeigen eine Abnahme HPV-assoziierter Tumoren (Drolet et al. 2015). Seit Juni 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland eine HPV-Impfung von Mädchen und Jungen, um einem späteren Tumorgeschehen vorzubeugen. Insbesondere bei den Patienten unserer KG I erfolgte aufgrund der mehrere Jahre zurückliegenden Tumordiagnose häufig keine p16-Testung. Aufgrund dieser mangelnden Daten wurde von einer genaueren Betrachtung möglicher HPV-Assoziationen abgesehen.

4.5 THERAPIEASSOZIIERTE TOXIZITÄT

4.5.1 ORALE MUKOSITIS

Die Ausprägung der enoralen Mukositis der Patienten der vorliegenden Arbeit wurde wöchentlich dokumentiert. Wie bereits erläutert, tritt eine Mukositis häufig erst bei einer applizierten Dosis von 20,0 Gy auf. Diese Dosis wird bei einer konventionell fraktionierten Bestrahlung zu Beginn der dritten Behandlungswoche erreicht. In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch sowohl in der IG als auch in der KG I schon in den ersten beiden Behandlungswochen Mukositis-Fälle dokumentiert. In der ersten Behandlungswoche waren 5 % der Patienten aus der IG und 5,4 % der Patienten aus der KG I von einer Mukositis CTC-Grad I betroffen. Im Laufe der zweiten Behandlungswoche stieg die Inzidenz für eine Mukositis CTC-Grad I auf 25 % bzw. 37,8 %. Zudem traten die ersten Fälle einer Mukositis CTC-Grad II auf (2,5 % bzw.

4,1 %). Die Evaluation der Mukositis-Ausprägung erfolgte stets am Ende der Behandlungswoche, was diese sprunghafte Zunahme erklären könnte. Das Auftreten einer oralen Mukositis in den ersten beiden Wochen der radioonkologischen Behandlung wurde auch in der Literatur beschrieben (Carvalho et al. 2011). Als Ursachen für das frühzeitige Auftreten einer Mukositis kommen individuelle Faktoren wie eine vulnerable Schleimhaut und eine allgemein reduzierte körperliche Verfassung der Patienten in Frage. Auch eine anhaltende Exposition gegenüber Noxen (Alkohol, Zigaretten) begünstigt die rasche Entstehung einer akuten Mukositis (Tao et al. 2017).

Im weiteren Verlauf der Therapie kam es in beiden Gruppen zu einem Fortschreiten der oralen Mukositis, wobei die Entwicklung in der IG tendenziell langsamer erfolgte. In der dritten Behandlungswoche wiesen 17,5 % der Patienten aus der IG und 24,4 % der Patienten aus der KG I eine Mukositis ≥ CTC-Grad II auf. In der vierten Behandlungswoche litten zwar mit 40,0 % (IG) und 36,5 % (KG I) vergleichbar viele Patienten an einer Mukositis CTC-Grad II, doch die Rate der Patienten mit einer höhergradigen Mukositis CTC-Grad III war mit 5 % vs. 16,2 % in der IG deutlich niedriger. Auch in der Studie von Gautam et al. mit 221 Patienten, die in eine LLLT-Behandlungs- und LLLT-Placebogruppe unterteilt wurden, kam es zwar in beiden Gruppen zu einer oralen Mukositis, die aber in der LLLT-Gruppe deutlich langsamer voranschritt und eine weniger starke Maximalausprägung zeigte ($p \leq 0{,}0001$) (Gautam et al. 2012 Sep).

In der fünften Behandlungswoche waren die Mukositis-Ausprägungen in beiden Gruppen weitgehend gleich verteilt. Allerdings wiesen zu diesem Zeitpunkt nur 20 % der Patienten aus der IG eine höhergradige Mukositis CTC-Grad III auf, während in der KG I 29,7 % betroffen waren und zudem ein Patient eine Mukositis CTC-Grad IV zeigte. In der letzten Behandlungswoche wurde in der IG nur noch für 5 % der Patienten eine Mukositis CTC-Grad III dokumentiert, während die KG I deutlich häufiger ausgeprägte Verläufe aufwies (24,3 % CTC-Grad III, 6,8 % CTC-Grad IV). Dies war auch der einzige Zeitpunkt, zu dem ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand ($p < 0{,}001$).

Die Regredienz der akuten Mukositis in den letzten beiden Behandlungswochen erscheint angesichts der zunehmenden kumulativen Bestrahlungsdosis paradox. Eine mögliche Erklärung ist, dass die lokale Dosisaufsättigung („Boostbestrahlung“) in diesen Zeitraum fiel und es somit- zumindest bei einem Teil der Patienten-zu einer Reduktion des Bestrahlungsvolumens kam.

Insgesamt scheint die LLLT in der vorliegenden Untersuchung zu einer verlangsamten Progredienz der Mukositis und einer schnelleren Rekonvaleszenz beigetragen zu haben. Das weitgehende Fehlen von statistisch signifikanten Unterschieden muss im Kontext der geringen Fallzahlen und des retrospektiv-prospektiven Studiendesigns bewertet werden.

4.5.2 PARAKLINISCHE PARAMETER

Untersucht wurden die Parameter des keinen Blutbildes und das C-reaktive Protein (CRP). Die Analyse des kleinen Blutbildes ergab für keinen der untersuchten Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der IG und KG I.

Die Leukozyten-Werte beider Studiengruppen fielen in den ersten Behandlungswochen ab. Dieser Befund lässt sich auf die erwartbare therapieassoziierte Immunsuppression zurückzuführen (Sharabi et al. 2015), wobei auch eine Leukozytose als Ausdruck eines starken Entzündungsgeschehens möglich gewesen wäre. Der Verlauf der Leukozyten-Werte während der Behandlung war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Hämoglobin-Werte blieben in beiden Gruppen über den Behandlungszeitraum hinweg stabil, eine Erythrozyten-Transfusion war in keinem Fall notwendig. Die Thrombozyten-Werten fielen im Behandlungszeitraum in beiden Gruppen leicht ab und stiegen in der KG I zum Behandlungsende hin wieder etwas an.

Das C-reaktive Protein (CRP) wird als Akute-Phase-Protein vom Körper in Inflammationssituationen gebildet. Mit dem Voranschreiten einer oralen Mukositis lassen sich mitunter auch erhöhte CRP-Werte im peripheren Blut messen (Ki et al. 2009). Daher dienten in der vorliegenden Arbeit die CRP-Werte als ein Surrogat-Parameter für die orale Mukositis. Bedacht werden muss hierbei natürlich, dass das CRP infolge von antimikrobiellen Behandlungen abfällt und daher im Kontext mit möglichen Antibiotika-Gaben beurteilt werden sollte. In unserer Untersuchung zeigten sich weder vor der radioonkologischen Behandlung ($p=0,915$) noch in der Mitte (nach 30,0 Gy Behandlungsdosis; $p=0,863$) oder am Ende der Therapie ($p=0,903$) signifikant unterschiedliche Werte zwischen der IG und der KG I. Somit schienen sich die Studiengruppen hinsichtlich der systemischen inflammatorischen Reaktion nicht zu unterscheiden.

4.5.3 ENTERALE ERNÄHRUNG VIA PEG-SONDE

Da eine höhergradige Mukositis mit einer stark eingeschränkten oralen Nahrungsaufnahme einhergeht, wird im Laufe der radioonkologischen Behandlung oftmals eine enterale Ernährung der Patienten über PEG-Sonde notwendig (Brown et al. 2017). In der vorliegenden Untersuchung wurde analog zum Vorgehen in internationalen Publikationen der Zeitpunkt, ab welchem eine regelmäßige enterale Ernährung über PEG-Sonde erfolgte, als ein Surrogat-Parameter für die Ausprägung der Mukositis verwendet. Dabei wurden nur Patienten statistisch analysiert, welche erst nach zwei vollendeten Behandlungswochen mit der regelmäßigen PEG- Ernährung begannen. Somit wurden Patienten, die aufgrund von Kachexie oder tumorbedingter Dysphagie bereits zu einem früheren Zeitpunkt (zu dem noch keine ausgeprägte radioonkologische Mukositis zu erwarten war) die PEG-Ernährung in Anspruch nehmen mussten, von der Analyse ausgeschlossen.

In der randomisierten Placebo-kontrollierte Studie von Gautam et al. mit 46 HNO-Tumor-Patienten wurden alle Patienten mit 66,0 Gy in 33 Fraktionen behandelt. Die IG erhielt zusätzlich an jedem Bestrahlungstag eine LLLT-Behandlung. Trotz einer signifikanten Reduktion der Mukositis- Ausprägung ($p=0,016$) und der auftretenden Schmerzen ($p=0,023$) bestand kein Unterschied ($p=0,667$) hinsichtlich der Nutzung einer Ernährungssonde (Gautam et al. 2012 Sep).

Auch in der vorliegenden Untersuchung gab es keinen großen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Zwar benötigte die IG im Mittel drei Tage später als die KG I eine regelmäßige enterale Ernährung über PEG-Sonde, doch es bestand mit $p=0,135$ keine statistische Signifikanz.

4.5.4 ANTIBIOTISCHE/ ANTIMYKOTISCHE THERAPIE

Eine höhergradige Mukositis bedeutet eine Wundheit und Entzündung der betroffenen Schleimhäute (Biswal 2008). Diese können eine Eintrittspforte für Keime jeglicher Art sein, sodass nicht selten eine antibiotische Therapie- und bei Soorbefall der geschwächten Schleimhaut auch eine antimykotische Therapie notwendig wird. Neben einer sorgfältigen Zahnpflege und Mundhygiene ist auch eine Verringerung der in der Mundhöhle angesiedelten Mikroorganismen vorteilhaft (Kusiak et al. 2020). Aus diesem Grund wurde der Zeitpunkt, ab welchem eine regelmäßige antibiotische- oder antimykotische Therapie notwendig wurde, ebenfalls als Surrogatparameter für das Ausmaß der oralen Mukositis verwendet.

Diese antimikrobiellen Therapien wurden nicht bei allen Patienten notwendig und es wurde bei der Auswertung differenziert zwischen Patienten, die (zum Beispiel aufgrund einer Infizierung des Tumors) bereits bei Beginn der onkologischen Behandlung eine antimikrobielle Therapie benötigten, und Patienten die frühestens in der zweiten Behandlungswoche beginnen mussten.

Die Analyse des Anfangszeitpunktes einer antibiotischen Therapie ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der IG und der KG I ($p= 0,011$). Erstere benötigte im Mittel ab dem 21. Behandlungstag eine antibiotische Therapie, somit fünf Tage später als die KG I. Dies kann die These stützen, dass die LLLT das Ausmaß der Mukositis in der IG verringerte und weniger Eintrittspforten für Bakterien bestanden.

Hinsichtlich der antimykotischen Therapie waren die Ergebnisse weniger eindeutig. Die IG benötigte im Mittel 17 Tage nach Beginn der Behandlung eine antimykotische Therapie und die KG I im Mittel nach dem 15. Behandlungstag ($p=0,214$). Hier lag keine statistische Signifikanz vor. Eine in vitro Untersuchung von Najafi et al. konnte nachweisen, dass eine Exposition gegenüber LLLT einen stimulativen Effekt auf das Wachstum von Candida albicans haben kann (Najafi et al. 2019). Man mag daher mutmaßen, dass der regenerative Effekt der LLLT auf die betroffenen Schleimhäute durch eine Wachstumsstimulation des Candida Pilzes ausgehebelt wurde, sollte dieser stimulative Effekt auch in vivo bestehen.

4.6 AUSWERTUNG DER ÜBERLEBENSZEITANALYSEN

4.6.1 GESAMTÜBERLEBEN

Das Gesamtüberleben wird von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt, darunter Tumorstadium, Tumorlokalisation, Patientenalter, Verhalten der Patienten (Rauchen, Alkohol), Komorbiditäten, Symptomlast und Allgemeinzustand (KPI; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Status)) (Reyes-Gibby et al. 2014).

Einzelne Studien benennen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren unterschiedliche Überlebensraten. So wurden in einer retrospektiven Analyse von Ang et al. das Tumorstadium, das Nodalstadium, der HPV-Status und die Anzahl an Packyears als prognostische Marker identifiziert. HPV-positive Karzinome hatten bei adäquater Therapie trotz vermeintlich höherer Aggressivität und oft frühzeitiger nodaler Metastasierung eine günstigere Prognose (3-Jahres-Überlebensrate 82,4 % vs. 57,1 % für HPV-negative Tumoren) (Ang et al. 2010). In einer anderen Analyse mit Patienten aus dem Thüringer Krebszentrum (1996–2005) betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten mit Mundhöhlen-Karzinomen 42,6 % , für Patienten mit Oropharynx-Karzinomen 45,9 % und für Patienten mit Hypopharynx-Karzinom 27,2 % (Guntinas-Lichius et al. 2010).

In einer weiteren Studie mit 885 Patienten mit Plattenepithel-Karzinomen des Mundraumes (72,4 % Stadium III bis IV, 27,6 % I bis II), die in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Allgemeinzustand operativ und radiotherapeutisch behandelt wurden, betrug das 1- bzw. 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben (2007–2012) bei Patienten mit Oropharynx-Karzinomen 79,6 %, 53,7 % bzw. 49,1 %. Das Gesamtüberleben für Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle lag bei 78,6 %, 59,7 % bzw. 53,1 %. Ein retrospektiver Vergleich mit den Daten des Zeitraumes 2001–2006 ergab keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres-Überleben für Patienten mit Mundhöhlen-Karzinomen (49,7 % zu 53,1 %), wohingegen sich das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit Oropharynx-Karzinomen von 37,2 % auf 49,1 % verbesserte (Kowalski et al. 2020).

Diese vorliegenden Daten zeigen die Komplexität der Überlebenszeitanalysen von Kopf-Hals-Tumor-Patienten. Unsere Patienten waren hinsichtlich der Tumorentitäten mit den geschilderten Studienkollektiven vergleichbar. Lediglich der HPV-Status wurde bei unseren Patienten, wie bereits erläutert, nicht bestimmt.

Da der Behandlungszeitraum der vorliegenden KG I vor dem der IG lag, waren die Nachbeobachtungszeiten verschieden lang (73 Monate IG vs. 93 Monate KG I). Das mittlere Gesamtüberleben über den jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum hinweg betrug in der IG 67,5 Monate und in der KG I 61,9 Monate. Es muss jedoch eine geringe Aussagekraft dieser Überlebenszeitanalyse eingeräumt werden, da einerseits die Gruppengröße insbesondere der IG für eine onkologische Überlebenszeitbetrachtung viel zu gering war und andererseits innerhalb der Nachbeobachtungszeit nur 4 Patienten (10 %) der IG verstarben. Somit wurde die statistische Analyse der Überlebensdaten in erster Linie zur vollständigen Betrachtung der Daten durchgeführt. Weiterhin wurde keine Analyse der konkreten Todesursachen durchgeführt, sodass gemutmaßt- aber nicht bewiesen werden kann, dass die letalen Ereignisse in der KG I mit Wahrscheinlichkeit in größerer Anzahl nicht tumorbedingt waren.

Die 1-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 97,5 % in der IG und 90,4 % in der KG I. Auffällig ist die unterschiedliche Entwicklung beider Gruppen in den darauffolgenden Monaten. Während die Überlebenswahrscheinlichkeit der IG stabil blieb, nahm sie in der KG I deutlich ab (2-Jahres-Überleben 92,1 % vs. 75,3 %). Nach 5 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit der IG bei 89,2 %, was, wie bereits erwähnt, in absoluten Zahlen den Tod von nur vier Patienten bedeutete. Damit überstieg das Gesamtüberleben in dieser Gruppe die in der Literatur angegeben Überlebenszeiten drastisch. Das 5-Jahres-Überleben in der KG I betrug zu diesem Zeitpunkt nur noch 56,6 %, was in etwa den Angaben der Literatur entspricht.

Dieses in den ersten beiden Jahren in beiden Studiengruppen überdurchschnittlich gute Outcome mag unter anderem durch den hohen Anteil an adjuvant behandelten Patienten (57,5 % in der IG und 74,3 % in der KG I) mitbedingt sein. Der günstige Verlauf der Patienten aus der IG beruhte außerdem sicherlich weniger auf der LLLT als auf dem insgesamt besseren Allgemeinzustand (KPI) dieser Patienten.

4.6.2 LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN

Die Prognose von HNO-Karzinom-Patienten wird primär durch die lokale Kontrolle bestimmt. Die Mortalität infolge eines Tumorrezidivs ist wesentlich größer als infolge einer systemischen Dissemination (Baxi et al. 2014). Die lokoregionären Kontrollraten nach chirurgischer oder kombinierter Therapie hängen von der Lokalisation und dem Stadium des Tumors ab. Eine Analyse der tumorspezifischen Lokalrezidivraten wird dadurch erschwert, dass große randomisierte Studien häufig keine Subgruppen analysieren.

Der Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs (DÖSAK) berichtet in einer Tumorregister-Auswertung von einer Lokalrezidivrate von 56,1 % über alle Tumorstadien (Howaldt et al. 2000). Das lokalrezidivfreie Überleben nach fünf Jahren lag nach Ang und Garden et al. für Patienten mit Oropharynx-Karzinomen bei einem primären T4-Tumor bei 16 %, bei einem primären T3-Tumor bei 31 % und bei einem primären T2-Tumor bei 55 % (Ang und Garden op. 2012).

In der vorliegenden IG betrug das Lokalrezidivrisiko 5,2 % nach einem Jahr, 8 % nach zwei Jahren und 13,7 % nach fünf Jahren, die entsprechenden Werte für die KG I betrugen 8,4 %, 17,7 % und 21,1 %. Diese Werte liegen deutlich unterhalb den in der Literatur beschriebenen Raten. Bei der Interpretation der Befunde ist zu beachten, dass die Studiengruppen heterogene Gruppen aus verschiedenen Tumorentitäten und -stadien darstellten. Aufgrund der fehlenden Unterschiede (p=0,337) zwischen IG und KG I kann aber festgehalten werden, dass die LLLT in der vorliegenden Studie keinen Effekt auf das Lokalrezidivrisiko hatte.

4.6.3 FERNMETASTASIERUNGSFREIES ÜBERLEBEN

Verglichen mit anderen Malignomen zeigen Kopf-Hals-Tumoren ein moderates Fernmetastasierungsverhalten. 12–30 % aller HNO-Tumor-Patienten weisen innerhalb von zwei Jahren eine Fernmetastasierung auf (Shabani und Larizadeh 2015). Als Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung wurden die Tumorausdehnung und das Ausmaß der Lymphknoten-Metastasierung (N-Stadium) identifiziert. Das Auftreten einer Fernmetastasierung verschlechtert die Prognose der Patienten drastisch. In einer Studie betrug das 1- bzw. 3-Jahres-Gesamtüberleben für diese Patienten 56,8 % bzw. 9,1 % (Li et al. 2009). Die Therapie im Falle einer gesicherten Fernmetastasierung eines Kopf-Hals-Tumors bestand im vergangenen Jahrzehnt aus einer Polychemotherapie nach dem „EXTREME“-Schema (5-FU, Carboplatin oder Cisplatin

und Cetuximab, anschließend Monotherapie mit Cetuximab) (Vermorken et al. 2008). In der KEYNOTE-048-Phase III Studie erwies sich außerdem der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Tumoren als geeignetes First-Line-Therapeutikum (Burtness et al. 2019).

Ein Jahr nach Therapieende zeigten in der vorliegenden Untersuchung 8,5 % der Patienten in der IG und 5,2 % der Patienten in der KG I eine Fernmetastasierung. Nach zwei Jahren lagen die Werte bei 18,4 % und bei 14,8 %, was im Einklang mit den in der Literatur angegebenen Zeiten ist. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen IG und KG I.

4.7 LEBENSQUALITÄT

Das Robert-Koch-Institut definiert Lebensqualität als „ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen, das über den Gesundheitszustand hinausgeht. Der Fokus liegt auf der subjektiven Wahrnehmung des Betroffenen“ (Ellert und Kurth 2013). Auch die offizielle Definition der WHO bezieht sich nicht auf den körperlichen Gesundheitszustand: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (Skevington 1999).

Die Messung der Lebensqualität erfolgt in der Regel über validierte Fragebögen, die das subjektive Empfinden der Patienten in objektiv messbare Werte umwandeln. In der vorliegenden Arbeit wurden die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) Fragebögen QLQ30 und H&N35 verwendet, wobei ersterer die allgemeine- und letzterer die krankheitsspezifische Lebensqualität abbildet. Die Lebensqualität unserer Patienten wurde zu Beginn und am Ende der radioonkologischen Therapie erhoben, um eventuell auftretende Veränderungen im Laufe der Therapie erfassen zu können. Über einen Vergleich der Ergebnisse in der IG und KG II sollte ein möglicher Einfluss der LLLT evaluiert werden. Die Daten des QLQ30-Fragebogens wurden zudem mit normativen Daten einer „gesunden“ deutschen Referenzpopulation (Waldmann et al. 2013) und mit Patienten einer spanischen Studie (Arraras Urdaniz et al. 2005) verglichen.

In letzterer untersuchten Arraras Urdaniz et al. 2005 die Lebensqualität von Patienten unter RCT bei lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren. Ein Studienarm (N=30) erhielt eine hyperfraktionierte RT mit einem konkomitanten Boost bis 72,0 Gy. Der zweite Studienarm (N=30) erhielt eine hyperfraktionierte RT mit 2 x 1,2 Gy bis 80,4 Gy. Beide Studienarme wurden mit einer simultanen Chemotherapie mit Cisplatin in der ersten und fünften Behandlungswoche behandelt. Die Patienten beantworteten am ersten Behandlungstag, 40 Tage nach Beginn der Behandlung (Ende der Therapie) und drei Monate nach Abschluss der Therapie den EORTC QLQ30- und den EORTC H&N35-Fragebogen (Arraras Urdaniz et al. 2005). Damit decken sich die ersten beiden Zeitpunkte mit den Zeitpunkten der Befragung in der vorliegenden Studie. Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsschemata und der Bestimmung der Lebensqualität zu übereinstimmenden Zeitpunkten wurden die Daten dieser spanischen Studie als internationale Vergleichsgruppe gewählt.

Da für den krankheitsspezifischen H&N35-Fragebogen Referenzwerte der deutschen Normalbevölkerung fehlten, wurden diese Daten ausschließlich mit den Ergebnissen der spanischen Studie verglichen.

Die Bewertung von Veränderungen der einzelnen Scores dieser Fragebögen orientierte sich an der Klassifikation von Osoba et al. (Osoba et al. 1998).

4.7.1 EORTC QLQ30-FRAGEBOGEN

Zu Behandlungsbeginn schätzten die Patienten der IG und KG II die meisten im EORTC QLQ30-Fragebogen abgebildeten Qualitäten vergleichbar ein. Ein moderater Unterschied (Differenz > 10 Punkte) bestand nur bei der Frage nach finanziellen Problemen, die in der KG II verstärkt auftraten ($\bar{X}$ 22,2 vs. 35,8 Punkte).

Hinsichtlich der „allgemeinen Lebensqualität“ zu Therapiebeginn gaben die Patienten der IG ein leichtgradig besseres Befinden an als die Patienten der KG II ($\bar{X}$ 59,4 vs. 53,7 Punkte). Die Ausgangswerte der spanischen Referenzpatienten (Arraras Urdaniz et al. 2005) lagen wiederum leicht über den Werten unserer IG und waren vergleichbar mit denen der deutschen Referenzpopulation ($\bar{X}$ 63,9 und 65,4/67,4 Punkte).

Überraschenderweise entsprach die Bewertung unserer Tumorpatienten bei vielen Aspekten den normativen Daten der deutschen Referenzpopulation. Bei einigen Fragen schätzten die Studienpatienten trotz ihrer Belastung durch die Tumorerkrankung ihren Zustand sogar besser ein als die deutsche Allgemeinbevölkerung (z.B. bei Fragen nach Fatigue, Diarrhoe und Schlafbeschwerden). Diesbezüglich ist natürlich zu bedenken, dass die deutsche Referenzpopulation keinesfalls eine „gesunde“ unbeeinträchtigte Referenzpopulation darstellt, sondern vielmehr einen Querschnitt der Bevölkerung mit allen dazugehörigen Erkrankungen und Beschwerden.

In beiden Studiengruppen unserer Untersuchung kam es im Laufe der Behandlung zu einer Verschlechterung der körperlichen Funktionalität und einer Zunahme der Symptomlast. Sowohl die Patienten der IG als auch der KG II gaben eine merkliche Verschlechterung der Rollenfunktion, eine deutliche Zunahme von Fatigue, Übelkeit, Schmerzen und einen starken Appetitverlust an. Die Zunahme von Obstipationen war in der KG II stark und in der IG moderat. Die Selbsteinschätzung der allgemeinen Lebensqualität ergab über den Behandlungszeitraum eine moderate Verschlechterung in der IG und ein stabiles Niveau in der KG II. Zu bedenken ist hierbei, dass die IG zu Beginn der Behandlung signifikant höhere KPI-Werte aufwies, sodass diese Patienten die Verschlechterung ihres Zustands möglicherweise als dramatischer empfanden als die Patienten der KG II.

Die spanische Referenzgruppe von Arraras Urdaniz et al. schätzte zu Beginn der radioonkologischen Behandlung einzelne Aspekte ihrer Lebensqualität wesentlich besser ein als unsere Patienten. Bei den Funktionsskalen bestand teilweise ein Unterschied von über 20 Punkten (zum Beispiel bei den Scores zur Rollenfunktion und zur sozialen Funktion), was nach Osoba

et al. einer starken Differenz gleichkommt. Bei den symptombezogenen Fragen wichen besonders die Scores zu Schmerzen, Fatigue und finanzieller Not deutlich ab. Widerum bestanden Unterschiede von teilweise über 20 Punkten zugunsten der spanischen Patienten.

Im Laufe des Behandlungszeitraumes jedoch erlebte die spanische Referenzgruppe eine starke Verschlechterung ihres Zustandes mit teils drastischen Score-Veränderungen. Exemplarisch nahmen die Werte der Schmerz- und Fatigue-Scores bei den spanischen Patienten im Vergleich zu unserer IG um das Doppelte zu. Die Abnahme der allgemeinen körperlichen Funktion wurde als dreimal stärker eingeschätzt (siehe Tabelle 27, Abbildung 23 und Abbildung 24Abbildung 23: Vergleich der Differenzen (Δ t1 zu t2) der Scores des EORTC QLQ-30-Fragebogens – Interventions- und Kontrollgruppe II vs. Vergleichsgruppe (Arraras Urdaniz et al. 2005) Global health status/ Quality of life & Funktionsskalen;.)

Die Verschlechterung im Bereich „Rollenverständnis“ sowohl in unseren Studiengruppen als auch in der spanischen Referenzpopulation ist sicherlich multifaktoriell bedingt. Offenbar kam es bei allen Patienten zu einer Beeinträchtigung der eigenen Rollenidentifikation. Beispiele für potenzielle Einflussfaktoren sind die fehlende Berufstätigkeit und die krankheitsspezifische Hilfsbedürftigkeit (Tracheostoma-Versorgung, Wundversorgung, Applikation der PEG-Sondenkost). Inwiefern es diesbezüglich möglicherweise geschlechtsspezifische Unterschiede gab, wurde nicht analysiert.

Auffällig ist auch die starke Zunahme an Obstipationen in unseren Studiengruppen und in der spanischen Referenzgruppe. Da in aller Regel weder eine RT der Kopf-Hals-Region noch eine Chemotherapie zu Obstipationen führt, liegt die Annahme nahe, dass diese Zunahme durch eine Schmerztherapie mit Opioiden in allen betroffenen Gruppen bedingt war.

In der mehrfach erwähnten Phase-III-Studie zur Wirksamkeit einer LLLT im Vergleich zu einem Placebo-Laser von Antunes et al. wurde der EORTC QLQ30-Fragebogen zu Beginn-, in der Mitte- und am Ende der Therapie eingesetzt (Antunes et al. 2013). Zu Beginn der radioonkologischen Therapie bestand für keine der Fragen des QLQ30-Fragebogens ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Am Ende der Therapie wiesen die Patienten der LLLT-Gruppe hinsichtlich der Scores für die allgemeine Körperfunktion, die emotionale Funktion, sowie für die Symptom-Scores Fatigue, Schmerzen und Luftnot signifikant bessere Werte auf. Im Gegensatz dazu bestanden in unserer Untersuchung weder zu Beginn noch am Ende der radioonkologischen Behandlung signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Einzige Ausnahme bildete der Score für die soziale Funktion, der in der IG einen signifikant besseren Wert zeigte (p=0,018).

4.7.2 EORTC H&N35-FRAGEBOGEN

Der krankheitsspezifische EORTC H&N35-Fragebogen bildet das Symptomgeschehen und mögliche Funktionseinbußen durch einen Tumor des Kopf-Hals-Bereiches und die entsprechende Therapie ab.

Die Ausgangswerte zu vielen Fragen des H&N35-Fragebogens waren in der vorliegenden IG und KG II vergleichbar. Leichte Differenzen bestanden bei den Scores zu Schluckbeschwerden, zur Mundöffnung, zu klebrigem Speichel und zu Husten. Größere Punktedifferenzen traten bei den Scores zur Mundtrockenheit zu Ungunsten der IG und zum allgemeinen Krankheitsgefühl zu Ungunsten der KG II auf. Die Wertedifferenzen betrugen jedoch < 10 Punkte und waren somit nach Osoba et al. als leichtgradig einzustufen. Aufgrund der vergleichbaren Einschätzung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in den Studiengruppen ist von einer vergleichbaren Ausgangssituation auszugehen.

In beiden Studiengruppen kam es im Laufe der radioonkologischen Behandlung zu einer deutlichen Zunahme der Symptomlast. Die wesentlich höheren Punktwerte bei einigen Scores in der KG II im Vergleich zur IG sprachen für eine stärkere Beeinträchtigung durch die therapieassoziierten Nebenwirkungen. Starke Differenzen (> 20 Punkte) traten beispielsweise bei den Scores zu klebrigem Speichel und zur Mundtrockenheit auf, was auf eine schlechtere mukosale Funktion in der KG II hindeutet. Auch die Schmerzzunahme ($\bar{X}$ 32,0 (KG II) vs. 24,7 (IG) Punkte), die Progredienz der Schluckbeschwerden ($\bar{X}$ 38,0 vs. 23,9 Punkte) und die Zunahme an Problemen beim Sprechen ($\bar{X}$ 37,6 vs. 7,9 Punkte) waren in der KG II stärker ausgeprägt. Trotz dieser augenscheinlich besseren Punktwerte in der IG, zeigten lediglich die Scores zu den Schluckbeschwerden ($p=0,02$) und zu Problemen beim Sprechen ($p<0,001$) signifikante Unterschiede zu den Ergebnissen der KG II.

Analog zum QLQ30-Fragebogen gab die spanische Referenzgruppe (Arraras Urdaniz et al. 2005) auch bei diesem Fragebogen bei nahezu allen Fragen wesentlich geringere Ausgangwerte an und empfand somit zu Behandlungsbeginn subjektiv eine deutlich geringere Symptomlast. Der Wert des Schmerz-Scores lag beispielsweise dreifach niedriger als die Werte der vorliegenden Untersuchung ($\bar{X}$ 6,9 Punkte vs. 23,3 Punkte (IG) und 21,4 Punkte (KG II)). Allerdings kam es in der spanischen Studie bei den meisten Scores des H&N35-Fragebogens zu einer wesentlich drastischeren Verschlechterung als in der vorliegenden IG und KG II (z. B. Differenz der Werte für die Speichelbeschaffenheit Δ 64,2 Punkte vs. 25,8 / 45,5 Punkte). Ähnlich verhielt es sich auch bei den Modulen zu Schluckbeschwerden und Mundtrockenheit. Am Ende der Therapie waren die Befunde unserer Patienten und die der spanischen Studie daher vergleichbar.

In einer polnischen prospektiven klinischen Studie zu Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynx-Karzinomen beantworteten die 205 Patienten vor und nach der RT / RCT den EORTC-Fragebogen. Die mit den Daten der vorliegenden Studie vergleichbaren Ausgangsdaten der Patienten verschlechterten sich im Therapiezeitraum stark (Differenz > 20 Punkte: z. B. Appetitverlust, Schmerzen, Schluckbeschwerden, Essen in Gesellschaft, Mundtrockenheit, Speichelbeschaffenheit). Beim krankheitsspezifischen H&N35-Fragebogen lagen die Differenzen bei den meisten Fragen 5–10 Punkte über den Werten unserer IG. Ausnahmen bildeten die Angaben zur Mundtrockenheit ($\bar{X}$ 33,98 vs. 15,6 Punkte Differenz) und zu zähem Speichel ($\bar{X}$ 34,79 vs. 25,8 Punkte Differenz) (Żmijewska-Tomczak et al. 2014). Dieser Vergleich stützt die Vermutung, dass die LLLT zu einer besseren mukosalen Funktion in unserer IG beigetragen hat.

Obwohl in der vorliegenden Studie die Unterschiede zwischen der IG und KG II nicht sehr deutlich waren, zeichnete sich zusammenfassend doch eine Tendenz für eine bessere lokale Toleranz der RT/ RCT bei den Patienten der IG ab. Diese Einschätzung korrelliert mit den

subjektiven Erfahrungsberichten einiger Patienten, die sich über den Behandlungszeitraum hinaus positiv über die LLLT geäußert haben.

Für eine valide Einschätzung des klinischen Nutzens einer LLLT simultan zu einer RT/ RCT sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einem standardisierten Laser-Protokoll notwendig.

4.8 FEHLERBETRACHTUNG

Das Design der vorliegenden Arbeit zeichnet sich durch verschiedene Schwächen und Stärken aus. Bei dem 2:1:1-Modell wurden die Daten einer prospektiven IG von 40 Patienten (LLLT + RT / RCT) teilweise mit den Daten einer retrospektiven KG I von 74 Patienten (RT / RCT) und teilweise mit den Daten einer prospektiven KG II von 32 Patienten (RCT) verglichen. Die unterschiedlichen Behandlungszeitpunkte der Patienten stellen eine mögliche Varianz dar. Jedoch haben sich im Gesamtuntersuchungszeitraum weder die radioonkologischen Behandlungsschemata noch die supportiven Maßnahmen in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock nennenswert geändert, sodass eine vergleichbare Behandlung angenommen werden kann.

Die Einschätzung des Mukositis-Grades unter Therapie erfolgte durch die betreuenden Ärzte der Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock im Rahmen der Visite. Eine gewisse Ungenauigkeit bei der Bewertung der Mukositis-Grade aufgrund der wechselnden Ärzte und der nicht standardisierten Situation (z. B. stationäres oder ambulantes Visitengespräch) kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können beispielsweise eine eingeschränkte Mundöffnung und eine damit einhergehend schlechtere Einsicht in die Mundhöhle die Einschätzung der Mukositis beeinflussen. Zur Vermeidung solch potenzieller Varianzen wäre eine standardisierte, verblindete Erfassung der Schleimhautkonditionen aller Patienten durch eine einzelne Person nach einem verbindlichen Protokoll erforderlich gewesen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiträume unserer Studiengruppen war dies aber nicht möglich und die Ausprägungen der Mukositis wurden retrospektiv aus den Patientenakten entnommen. Anererseits verhinderte dieser Umstand ein Informationsbias bei der Einschätzung der Mukositis.

Wünschenswert gewesen wäre auch die Erfassung des Schmerzmittelverbrauchs als Maß für den Leidensdruck der Patienten. Aber da die Patienten im Laufe der wochenlangen Therapie mitunter zwischen einer stationären und ambulanten Behandlung wechselten, war eine lückenlose Dokumentation des Schmerzmittelverbrauches praktisch nicht umsetzbar. Daher wurde auf die Analyse dieses Parameters verzichtet.

Die geringe Inzidenz von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches limitiert die Sammlung größerer Datenmengen in einer monozentrischen Arbeit. Vor allem die vergleichsweise geringe Patientenanzahl in unserer prospektiven IG kann als eine Schwäche der Untersuchung angesehen werden. Sie erklärt sich zum Teil aus den Einschlusskriterien, nach welchen eine kurative Behandlungsintention vorliegen musste und die Patienten keinen Zweittumor in der Anamnese haben durften. Zudem wurden maximal drei Tage LLLT-Therapieausfall geduldet, was zum

Ausschluss einiger Patienten aus der Auswertung führte. Nicht zuletzt limitierte der teils erhebliche Zeitaufwand der LLLT die Anzahl an Patienten welche parallel behandelt werden konnten.

Alle statistischen Analysen und Vergleiche mit Referenzdaten müssen somit im Kontext der geringen Gruppengrößen betrachtet werden. Vor allem bei der Betrachtung der Überlebenszeit unserer IG tritt die Schwäche der geringen Gruppengröße zutage. Da während des Nachbeobachtungszeitraumes nur 10 % der IG verstarben ist weder ein Vergleich mit der KG I (46,6% verstorbene Patienten) noch mit anderen, größeren Untersuchungen zielführend.

Durch die geringen Gruppengrößen wurde auch die Variabilität der Tumorentitäten und der Behandlungskonzepte wurde limitiert. Diese Tatsache wurde aber bei den Vergleichen mit anderen Studien stets berücksichtigt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Für die Behandlung von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches stehen je nach Lokalisation (Nasopharynx, Oropharynx, Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx) verschiedene Therapieoptionen (Operation, Radio-(Chemo)-Therapie (RT / RCT)) zur Verfügung. Eine RT/ RCT im Kopf-Hals-Bereich ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Die auftretende Mukositis ist äußerst schmerzhaft und beschreibt eine Schädigung und Wundheit der Schleimhaut. Sie führt meist zu einer Dys- oder Aphagie und häufig zu bakteriellen und fungalen Superinfektionen. Zu den etablierten Maßnahmen der Supportivtherapie zählen Mundspülungen, eine bedarfsgerechte Analgesie und eine enterale Ernährung via Perkutaner Endoskopischer Gastrostomie-(PEG)-Sonde.

Die Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) ist ein nicht invasives Verfahren zur Stimulation der Zell- und Geweberegeneration. Die internationale Studienlage zum Effekt der LLLT auf eine Mukositis unter RT des Kopf-Hals-Bereiches ist uneinheitlich. Ziel der vorliegenden nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudie war es daher, die Wirksamkeit einer simultan zur RT durchgeführten LLLT an einem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock zu überprüfen.

In die Interventionsgruppe (IG; RC / RCT + LLLT) wurden 40 prospektive Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches eingeschlossen. Bei der LLLT-Behandlung wurden die Wangen beidseits, die Submandibular-Region und die enorale Schleimhaut bestrahlt. Die IG wurde hinsichtlich des Ausmaßes der Mukositis, des Blutbilds, der Werte für das C-reaktive Protein (CRP), dem Bedarf einer antibiotischen / antimykotischen Therapie bzw. einer enteralen Ernährung via PEG-Sonde sowie des Gesamt-, des rezidivfreien- und metastasierungsfreien Überlebens mit einer Kontrollgruppe (KG I; RC / RCT) aus 74 retrospektiv ausgewerteten Patienten mit vergleichbaren Diagnosen verglichen. Die KG II für den Vergleich der Daten zur Lebensqualität umfasste 32 prospektive Patienten. Die EORTC-Lebensqualitätsfragebögen (QLQ30, H&N35) wurden zu Beginn und am Ende der Therapie ausgefüllt. Die Daten zur Lebensqualität wurden mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv einer spanischen Studie und mit einer deutschen Referenzpopulation verglichen.

Das mediane Alter, die Geschlechterverteilung, die Begleiterkrankungen, die onkologischen Diagnosen und die radioonkologischen Therapieschemata waren zwischen den unsrigen Studiengruppen weitgehend vergleichbar. Lediglich der Karnofsky-Performance-Index (KPI) zeigt zu Therapiebeginn in der IG signifikant bessere Werte.

Das Ausmaß der Mukositis wurde am Ende der jeweiligen Behandlungswoche erhoben. In den Behandlungswochen 1–5 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der IG und KG I. Der tendenziell günstigere Befund in der IG in Behandlungswoche 5 erreichte in Behandlungswoche 6 statistische Signifikanz.

Die IG und KG I unterschieden sich im Behandlungsverlauf nicht hinsichtlich der Parameter des kleinen Blutbildes (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten), des CRP-Wertes und des Zeitpunktes des Einsatzes einer PEG-Sonde oder des Beginns einer antimykotischen Therapie. In der IG wurden Antibiotika signifikant später eingesetzt (p=0,011). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit lag in der IG bei 89,2 % und in der KG I bei 56,6 % (p=0,002). Da sich das lokalrezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben nicht signifikant unterschied, ist

der Unterschied im Gesamtüberleben nicht auf die LLLT, sondern auf den besseren Allgemeinzustand (KPI) der IG und statistische Ungenauigkeiten aufgrund der geringen Gruppengröße zurückzuführen.

Die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen unterschieden sich zu Beginn der Therapie nicht zwischen der IG und KG II, was die Vergleichbarkeit der Studiengruppen bestätigt. Die Befunde am Therapieende deuten eine tendenzielle Überlegenheit des Therapieschemas in der IG hinsichtlich der Symptomlast und Funktionalität an. Signifikant bessere Ergebnisse traten aber nur bei den Scores zur sozialen Funktion ($p=0,018$), zu Schluckbeschwerden ($p=0,020$) und zu Sprechproblemen ($p<0,001$) auf.

Die Patienten der spanischen Referenzgruppe schätzten ihre Lebensqualität vor der Therapie durchgehend besser ein als die unsrigenPatienten, zeigten aber im Therapieverlauf eine deutlich ausgeprägte Verschlechterung, sodass zum Therapieende die Symptomausprägungen vergleichbar waren.

Die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen unserer vorliegenden Studiengruppen zu Beginn der Therapie glichen weitgehend denen einer Referenzpopulation der deutschen Normalbevölkerung. Zum Therapieende lagen aufgrund der belastenden Therapie erwartungsgemäß die Scores für die allgemeine Lebensqualität niedriger und die Scores für die Symptomlast höher als die der Referenzpopulation.

Zusammenfassend reihen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur LLLT in die widersprüchliche internationale Studienlage ein. Eine die RT / RCT begleitende LLLT verbesserte tendenziell einige objektive Outcome-Parameter und subjektive Parameter der Lebensqualität bei Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Die Effekte verfehlten aber meist die statistische Signifikanz. Daher sind weitere multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich, um die therapeutische Wirksamkeit der aufwendigen LLLT zu evaluieren.

VI. THESEN

1. Die leitlinienbasierte stadienadaptierte kurative Therapie von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches umfasst die alleinige Resektion, eine alleinige Radiotherapie (RT), eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) oder Radioimmuntherapie (RIT) und eine Kombination aus Operation, Radiotherapie und Systemtherapie.

2. Als die belastendste Nebenwirkung der Radiotherapie gilt die orale Mukositis, welche eine Schädigung und Entzündung der behandelten Schleimhaut beschreibt und zu -mitunter unerträglichen- Schmerzen und Funktionseinschränkungen führt.

3. Die Low Level Laser Therapie (LLLT) ist ein nicht invasives physikalisches Verfahren zur Stimulation der Zell- und Geweberegeneration. Sie wird bei therapieassoziierter Mukositis prophylaktisch und therapeutisch eingesetzt. Die internationale Studienlage zum Effekt der LLLT auf eine Mukositis unter RT des Kopf-Hals-Bereiches ist widersprüchlich.

4. Ziel der vorliegenden nicht randomisierten kontrollierten Interventionsstudie war es, die Wirksamkeit einer täglich simultan zur RT/RCT durchgeführten LLLT am eigenen Patientenkollektiv mit Kopf-Hals-Tumoren zu überprüfen. Dazu wurden die Patienten an jedem strahlentherapeutischen Behandlungstag nach einem standardisierten Protokoll in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mukositis behandelt.

5. Zwischen 12/2013 und 12/2015 wurden insgesamt 40 Patienten simultan zur RT/ RCT mittels LLLT behandelt (Interventionsgruppe, IG). Die Kontrollgruppe I (KG I, n=74) erhielt die alleinige RT/ RCT im Zeitraum 01/2011 bis 11/2013. Die Lebensqualitätsanalyse der IG erfolgte prospektiv im Vergleich zu einer KG II (n=32).

6. Als primäre Endpunkte wurden die wöchentliche Ausprägung der Mukositis, paraklinische Veränderungen, der früheste Zeitpunkt einer antibiotischen und antimykotischen Therapie sowie der früheste Zeitpunkt einer regelmäßigen enteralen Ernährung via PEG-Sonde erhoben.

7. Ab der fünften Behandlungswoche zeichnete sich bezüglich der Mukositis ein positiver Trend zu Gunsten der IG ($p=0,123$) ab, welcher in der sechsten Behandlungswoche statistische Signifikanz erreichte ($p< 0,001$). Hinsichtlich der paraklinischen Parameter,

des Einsatzes einer PEG-Sonde sowie der antimykotischen Therapie bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings mussten bei der IG Antibiotika erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt eingesetzt werden (p=0,011).

8. Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden das Gesamtüberleben sowie das lokalrezidiv- und das fernmetastasenfreie Überleben beider Studiengruppen mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bestimmt. Dabei zeigte das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der IG (p=0,002).

9. Als tertiärer Endpunkt wurde die Lebensqualität der IG im Laufe der Therapie mittels EORTC-Fragebögen (QLQ30 und H&N35) ermittelt und mit der KG II mittels Mann-Whitney- U- Test verglichen. Zu Beginn der Therapie bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Am Therapieende zeichnete sich eine bessere Verträglichkeit für die IG ab, statistische Signifikanz bestand jedoch nur hinsichtlich einzelner Werte.

10. Die Lebensqualität von IG und KG II wurde mit einer spanischen Referenzstudie (Arraras Urdaniz et al.) und der deutschen Normalbevölkerung (Waldman et al.) verglichen. Die spanischen Patienten hatten einen besseren Ausgangszustand aber wiesen im Laufe der Behandlung eine deutlich stärkere Beschwerdezunahme auf.

11. Obwohl einzelne untersuchte Aspekte in der IG signifikant besser waren, zeigte unsere IG keine eindeutige Überlegenheit. Zur Validierung des LLLT Verfahrens simultan zu einer RT/ RCT wären daher größere, optimalerweise multizentrische Untersuchungen notwendig.

VII. ABKÜRZUNGSSVERZEICHNIS

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bFGF	basic fibroblast growth factor
CT	Computertomografie, Computertomogramm
CTC	Common Toxicity Critera
CUP	Cancer of Unknown Primary
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs
EBV	Epstein-Barr-Virus
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomavirus
IG	Interventionsgruppe
IL	Interleukin
J	Joule
KG I / KG II	Kontrollgruppe I / Kontrollgruppe II
KPI	Karnofsky-Performance-Scale
LLLT	Low-Level-Laser-Therapie
min	Minute(n)
MRT	Magnetresonanztomografie, Magnetresonanztomogramm
pAKT	phosphorylierte RAC-α Serin/Threonin-Protein Kinase
pERK	phosphorylierte extrazelluläre [signal]regulierte Kinase
PET- CT	Positronen Emissions Tomografie- Computertomografie, Computertomogramm
p16	Protein des humanen Papillomavirus

PEG-Sonde	Perkutane Endoskopische Gastrostomie Sonde
RCT	Radiochemotherapie
RIT	Radioimmuntherapie
RS	Raw Score
RT	Radiotherapie
Sek.	Sekunde
SIB	simultan-integrierter Boost
UICC	Union internationale contre le cancer
W	Watt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
$\bar{X}$	Mittelwert
σ	Standardabweichung

VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ABSOLUTE ANZAHL DER BÖSARTIGEN NEUBILDUNGEN IN DER MUNDHHÖHLE UND IM RACHEN NACH GESCHLECHT FÜR DIE DIAGNOSEJAHREN 2008–2012 IN MECKLENBURG-VORPOMMERN (KAATSCH R. UND SPIX C. ET AL. 2017) 2

ABBILDUNG 2: THERAPIEALGORITHMUS FÜR MUNDHÖHLEN-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020) 6

ABBILDUNG 3: THERAPIEALGORITHMUS FÜR OROPHARYNX-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020) 7

ABBILDUNG 4: THERAPIEALGORITHMUS FÜR HYPOPHARYNX-KARZINOME MODIFIZIERT NACH DER GUIDELINE DER EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2020 (MACHIELS ET AL. 2020) 8

ABBILDUNG 5: STUDIENDESIGN MIT PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN ENDPUNKTEN 14

ABBILDUNG 6: STUDIENDESIGN TERTIÄRE ENDPUNKTE 15

ABBILDUNG 7: EINSTRAHLRICHTUNGEN DER LOW-LEVEL-LASER-THERAPIE (LLLT) 17

ABBILDUNG 8: MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE-(MRT)-AUFNAHME UND BESTRAHLUNGSPLAN BEI TONSILLEN-KARZINOM IN TRANSVERSALER ANSICHT, GELB: CTV (MAKROSPISCHER TUMOR MIT MIKROSKOPISCHEN AUSLÄUFERN), PINK: CTV UND SICHERHEITSSAUM, ROT: PTV (CTV MIT SICHERHEITSSAUM UND EINSCHLUSS DES BEFALLENEN LYMPHABFLUSSGEBIETES), LILA: SCHLUCKSTRUCKTUREN AN DER RACHENHINTERWAND, HELLBLAU UND DUNKELBLAU: DOSISGRADIENTEN 20

ABBILDUNG 9: MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE-(MRT)-AUFNAHME UND BESTRAHLUNGSPLAN BEI TONSILLEN-KARZINOM IN CORONARER ANSICHT, GELB: CTV (MAKROSPISCHER TUMOR MIT MIKROSKOPISCHEN AUSLÄUFERN), PINK: CTV UND SICHERHEITSSAUM, ROT: PTV (CTV MIT SICHERHEITSSAUM UND BEFALLENEM LYMPHABFLUSSGEBIET), ROSA: SCHLUCKSTRUCKTUREN AN DER RACHENHINTERWAND, HELLBLAU UND DUNKELBLAU: DOSISGRADIENTEN 21

ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 1 34

ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 2 35

ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 3 36

ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 4 37

ABBILDUNG 14: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 5 38

ABBILDUNG 15: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER MUKOSITIS IN DEN STUDIENGRUPPEN – WOCHE 6 39

ABBILDUNG 16: GESAMTÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM) 45

ABBILDUNG 17: LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM) 46

ABBILDUNG 18: FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I (KAPLAN-MEIER-DIAGRAMM)..... 47

ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)..... 51

ABBILDUNG 20: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 51

ABBILDUNG 21: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 52

ABBILDUNG 22: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 53

ABBILDUNG 23: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) GLOBAL HEALTH STATUS/ QUALITY OF LIFE & FUNKTIONSSKALEN; 55

ABBILDUNG 24: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005)- SYMPTOMSKALEN; 55

ABBILDUNG 25: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL. 2013)..... 57

ABBILDUNG 26: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEBENSQUALITÄTS- UND FUNKTIONSSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.)..... 57

ABBILDUNG 27: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.) 58

ABBILDUNG 28: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2) – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. DEUTSCHE NORMALBEVÖLKERUNG (WALDMANN ET AL.) 58

ABBILDUNG 29: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS ZU BEGINN DER THERAPIE (T1)– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 61

ABBILDUNG 30: VERGLEICH DER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER SYMPTOMSKALEN DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS AM ENDE DER THERAPIE (T2)– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 61

ABBILDUNG 31: VERGLEICH DER DIFFERENZEN (Δ T1 ZU T2) DER SCORES DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS– INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) 63

IX. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: AUFLISTUNG DER TUMOREN DES KOPF-HALS-BEREICHES NACH WITTEKIND (WITTEKIND 2017)..... 3

TABELLE 2: ORALE MUKOSITIS – GRADEINTEILUNG NACH WHO, CTC UND RTOG..... 9

TABELLE 3: DERMATITIS EINTEILUNG NACH DEN COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) (NATIONAL CANCER INSTITUTE 2020) 10

TABELLE 4: TECHNISCHE DATEN DES LOW-LEVEL-LASER-GERÄTES..... 16

TABELLE 5: LOW LEVEL LASER THERAPIE BEHANDLUNGSPROTOKOLL IN ABHÄNGIGKEIT DER MUKOSITIS AUSPRÄGUNG..... 18

TABELLE 6: EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC) QLQ30-FRAGEBOGEN 24

TABELLE 7: EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC) H&N35-MODUL 25

TABELLE 8: ALTER IN JAHREN (BEI ERSTDIAGNOSE) UND GESCHLECHT DER STUDIENPATIENTEN29

TABELLE 9: KARNOFSKY-PERFORMANCE-INDEX (KPI) DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE 30

TABELLE 10: KOMORBIDITÄTEN DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE 30

TABELLE 11: RAUCHVERHALTEN DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE..... 31

TABELLE 12: ALKOHOLKONSUM DER STUDIENPATIENTEN BEI ERSTDIAGNOSE 31

TABELLE 13: VERTEILUNG DER ONKOLOGISCHEN DIAGNOSEN IN DEN STUDIENGRUPPEN..... 32

TABELLE 14: VERTEILUNG DER TUMORSTADIEN IN DEN STUDIENGRUPPEN..... 32

TABELLE 15: RADIOONKOLOGISCHE THERAPIEN DER STUDIENGRUPPEN..... 33

TABELLE 16: AUSPRÄGUNG DER MUKOSITIS NACH COMMON-TOXICITY-CRITERIA (CTC) IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF MIT GRUPPENVERGLEICH 40

TABELLE 17: VERLAUF DER BLUTPARAMETER DES KLEINEN BLUTBILDES IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF – STATISTISCHER VERGLEICH..... 41

TABELLE 18: VERLAUF DER WERTE FÜR DAS C-REAKTIVE PROTEIN (CRP) IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I IM BEHANDLUNGSVERLAUF – STATISTISCHER VERGLEICH..... 41

TABELLE 19: TAGE BIS ZUR REGELMÄßIGEN ENTERALEN ERNÄHRUNG ÜBER EINE PERKUTANE ENDOSKOPISCHE GASTROSTOMIE-(PEG)-SONDE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I..... 42

TABELLE 20: TAGE BIS ZUM BEGINN EINER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I 43

TABELLE 21: TAGE BIS ZUM BEGINN DER ANTIMYKOTISCHEN THERAPIE – VERGLEICH DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I 43

TABELLE 22: GESAMTÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I 44

TABELLE 23: LOKALREZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I. 45

TABELLE 24: FERNMETASTASENFREIES ÜBERLEBEN IN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE I 46

TABELLE 25: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC QLQ30-FRAGEBOGENS ZWISCHEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) 48

TABELLE 26: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS ZWISCHEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) 49

TABELLE 27: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNG) DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) 50

TABELLE 28: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC QLQ-30-FRAGEBOGENS – DATEN DER INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) VS. VERGLEICHSGRUPPEN VON WALDMANN ET AL. (2013) 56

TABELLE 29: VERGLEICH DER ERGEBNISSE (MITTELWERTE | STANDARDABWEICHUNGEN) DES EORTC H&N35-FRAGEBOGENS – INTERVENTIONS- UND KONTROLLGRUPPE II VS. VERGLEICHSGRUPPE (ARRARAS URDANIZ ET AL. 2005) ZU BEGINN (T1) UND AM ENDE DER THERAPIE (T2) 60

X. FORMELVERZEICHNIS

FORMEL 1: BERECHNUNG DER ENERGIE FÜR DIE LASERBEHANDLUNG (HELTSCHL GMBH 12/2012) 16

FORMEL 2: BERECHNUNG DES ROHWERTES (FAYERS UND BOTTOMLEY 2002) 27

FORMEL 3: BERECHNUNG DES FUNKTIONSSKALEN-SCORES (FAYERS UND BOTTOMLEY 2002) .. 27

FORMEL 4: BERECHNUNG DER LEBENSQUALITÄTS- UND SYMPTOM-SCORES (FAYERS UND BOTTOMLEY 2002) 27

XI. LITERATURVERZEICHNIS

Aaronson, N. K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N. J. et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5), S. 365–376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.

Ang, K. Kian; Garden, Adam S. (op. 2012): Radiotherapy for head and neck cancers. Indications and techniques. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Ang, K. Kian; Harris, Jonathan; Wheeler, Richard; Weber, Randal; Rosenthal, David I.; Nguyen-Tân, Phuc Felix et al. (2010): Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. In: *The New England journal of medicine* 363 (1), S. 24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.

Antunes, Heliton S.; Herchenhorn, Daniel; Small, Isabele A.; Araújo, Carlos M. M.; Viégas, Celia Maria Pais; Cabral, Elida et al. (2013): Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 109 (2), S. 297–302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010.

Arends, Jann (2018): Taschenbuch Onkologie. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2018/19. 19. Auflage. Hg. v. Friedemann Honecker, Johannes Claßen, Joachim Preiß und Wolfgang Dornoff. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

Arraras Urdaniz, Juan Ignacio; La Arias de Vega, Fernando; Manterola Burgaleta, Ana; Vera García, Ruth; Martínez Aguillo, Maite; Salgado Pascual, Esteban; Martínez López, Enrique (2005): Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. Comparison of two protocols using the EORTC questionnaires (QLQ-C30, H and N35). In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 7 (9), S. 398–403. DOI: 10.1007/BF02716585.

Atzendorf, Josefine; Rauschert, Christian; Seitz, Nicki-Nils; Lochbühler, Kirsten; Kraus, Ludwig (2019): The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines. In: *Deutsches Arzteblatt international* 116 (35-36), S. 577–584. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0577.

AWMF (Hg.) (2019): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung) (Registernummer: 007/100OL). Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/.

AWMF (Hg.) (2020): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020 (032/054OL).

Axelsson, Lars; Nyman, Jan; Haugen-Cange, Hedda; Bove, Mogens; Johansson, Leif; Lara, Shahin de et al. (2017): Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 46 (1), S. 45. DOI: 10.1186/s40463-017-0223-1.

Bamberg, Michael; Molls, Michael; Sack, Horst (Hg.) (2009): Klinik. 2. Aufl. München: Zuckschwerdt (Radioonkologie, / hrsg. von M. Bamberg … ; Bd. 2).

Bamps, Marieke; Dok, Rüveyda; Nuyts, Sandra (2018): Low-Level Laser Therapy Stimulates Proliferation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. In: *Frontiers in Oncology* 8. DOI: 10.3389/fonc.2018.00343.

Basso, Fernanda G.; Soares, Diana G.; Pansani, Taisa N.; Cardoso, Lais M.; Scheffel, Débora L.; Souza Costa, Carlos Alberto de; Hebling, Josimeri (2016): Proliferation, migration, and expression of oral-mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser therapy after inflammatory cytokines challenge. In: *Lasers in surgery and medicine* 48 (10), S. 1006–1014. DOI: 10.1002/lsm.22553.

Baxi, Shrujal S.; Pinheiro, Laura C.; Patil, Sujata M.; Pfister, David G.; Oeffinger, Kevin C.; Elkin, Elena B. (2014): Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. In: *Cancer* 120 (10), S. 1507–1513. DOI: 10.1002/cncr.28588.

Bensadoun, R. J.; Franquin, J. C.; Ciais, G.; Darcourt, V.; Schubert, M. M.; Viot, M. et al. (1999): Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 7 (4), S. 244–252. DOI: 10.1007/s005200050256.

Biswal, Biswa Mohan (2008): Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. In: *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS* 15 (3), S. 4–13.

Blagden, S. P.; Charman, S. C.; Sharples, L. D.; Magee, M. L.; Gilligan, D. (2003 Sep 15): Performance status score: do patients and their oncologists agree? In: *British Journal of Cancer* 89 (6), S. 1022–1027.

Brown, Teresa; Banks, Merrilyn; Hughes, Brett G. M.; Lin, Charles; Kenny, Lizbeth; Bauer, Judith (2017): Tube feeding during treatment for head and neck cancer - Adherence and patient reported barriers. In: *Oral oncology* 72, S. 140–149. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.017.

Burtness, Barbara; Harrington, Kevin J.; Greil, Richard; Soulières, Denis; Tahara, Makoto; Castro, Gilberto de et al. (2019): Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. In: *The Lancet* 394 (10212), S. 1915–1928. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32591-7.

Carvalho, P. A. G.; Jaguar, G. C.; Pellizzon, A. C.; Prado, J. D.; Lopes, R. N.; Alves, F. A. (2011): Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. In: *Oral oncology* 47 (12), S. 1176–1181. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021.

Daly, Tiffany; Poulsen, Michael G.; Denham, James W.; Peters, Lester J.; Lamb, David S.; Krawitz, Hedley et al. (2003): The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 68 (2), S. 113–122.

Deasy, Joseph O.; Moiseenko, Vitali; Marks, Lawrence; Chao, K. S. Clifford; Nam, Jiho; Eisbruch, Avraham (2010): Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. In: *International*

journal of radiation oncology, biology, physics 76 (3 Suppl), S58-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090.

DEGRO (2015): Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie. Unter Mitarbeit von Prof. Dr. med. Claus Belka, Dr. med. Frank Bruns. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).

Deng, Jie; Ridner, Sheila H.; Dietrich, Mary S.; Wells, Nancy; Wallston, Kenneth A.; Sinard, Robert J. et al. (2012): Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. In: *Journal of pain and symptom management* 43 (2), S. 244–252. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.019.

Drolet, Mélanie; Bénard, Élodie; Boily, Marie-Claude; Ali, Hammad; Baandrup, Louise; Bauer, Heidi et al. (2015): Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Infectious Diseases* 15 (5), S. 565–580. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.

Duncan, G. G.; Epstein, J. B.; Tu; S, El Sayed; A, Bezjak; J, Ottaway et al. (2005 May): Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. In: *Head & Neck* 27 (5), S. 421–428.

Duncan, W.; MacDougall, R. H.; Kerr, G. R.; Downing, D. (1996): Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 41 (3), S. 203–207.

Ellert, U.; Kurth, B. M. (2013): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 643–649. DOI: 10.1007/s00103-013-1700-y.

Elting, Linda S.; Cooksley, Catherine D.; Chambers, Mark S.; Garden, Adam S. (2007): Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 68 (4), S. 1110–1120. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.

Engels-Deutsch, Marc; Pini, Annelise; Yamashita, Yoshihisa; Shibata, Yukie; Haikel, Youssef; Schöller-Guinard, Marie; Klein, Jean-Paul (2003): Insertional inactivation of pac and rmlB genes reduces the release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 induced by Streptococcus mutans in monocytic, dental pulp, and periodontal ligament cells. In: *Infection and immunity* 71 (9), S. 5169–5177. DOI: 10.1128/iai.71.9.5169-5177.2003.

Epstein, J. B.; Silverman, S.; Paggiarino, D. A.; Crockett, S.; Schubert, M. M.; Senzer, N. N. et al. (2001): Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Cancer* 92 (4), S. 875–885.

Fayers, P. M.; Aaronson, N. K. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition), S.7. Online verfügbar unter https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.

Franceschi, S.; Levi, F.; La Vecchia, C.; Conti, E.; Dal Maso, L.; Barzan, L.; Talamini, R. (1999): Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. In: *International journal of cancer* 83 (1), S. 1–4.

Gautam, A. P.; Fernandes, D. J.; Vidyasagar MS; AG, Maiya; BM, Vadhiraja (2012 Sep): Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. In: *Radiotherapy & Oncology* 104 (3), S. 349–354.

Ginot, A.; Doyen, J.; Hannoun-Lévi, J-M; Courdi, A. (2010): Dose de tolérance des tissus sains: la peau et les phanères. In: *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 14 (4-5), S. 379–385. DOI: 10.1016/j.canrad.2010.03.015.

Glastonbury, C. M.; Parker, E. E.; Hoang, J. K. (2010 Aug): The postradiation neck: evaluating response to treatment and recognizing complications. In: *AJR. American Journal of Roentgenology* 195 (2), W164-71.

Gomes Henriques, Águida Cristina; Ginani, Fernanda; Oliveira, Ruth Medeiros; Keesen, Tatjana Souza Lima; Galvão Barboza, Carlos Augusto; Oliveira Rocha, Hugo Alexandre et al. (2014): Low-level laser therapy promotes proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. In: *Lasers in medical science* 29 (4), S. 1385–1395. DOI: 10.1007/s10103-014-1535-2.

Gouvêa de Lima, Aline; Villar, Rosângela Correa; Castro, Gilberto de; Antequera, Reynaldo; Gil, Erlon; Rosalmeida, Mauro Cabral et al. (2012): Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 82 (1), S. 270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012.

Grötz, Knut A.; Riesenbeck, Dorothea; Brahm, Ralph; Seegenschmiedt, M. Heinrich; Al-Nawas, Bilal; Dörr, Wolfgang et al. (2001): Chronische Strahlenfolgen an den Zahnhartgeweben ("Strahlenkaries") Klassifikation und Behandlungsansätze. In: *Strahlenther Onkol* 177 (2), S. 96–104. DOI: 10.1007/PL00002390.

Guedes, Cizelene do Carmo Faleiros Veloso; Freitas Filho, Silas Antonio Juvencio de; Faria, Paulo Rogério de; Loyola, Adriano Mota; Sabino-Silva, Robinson; Cardoso, Sérgio Vitorino (2018): Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. In: *International journal of dentistry* 2018, S. 4579279. DOI: 10.1155/2018/4579279.

Guntinas-Lichius, Orlando; Wendt, Thomas; Buentzel, Jens; Esser, Dirk; Lochner, Peter; Mueller, Andreas et al. (2010): Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 136 (1), S. 55–63. DOI: 10.1007/s00432-009-0636-y.

Harris, Brianna N.; Biron, Vincent L.; Donald, Paul; Farwell, D. Gregory; Luu, Quang C.; Bewley, Arnaud F. et al. (2015): Primary Surgery vs Chemoradiation Treatment of Advanced-Stage Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 141 (7), S. 636–640. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0659.

Haughey, B. H.; Gates, G. A.; Arfken, C. L.; Harvey, J. (1992): Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 101 (2 Pt 1), S. 105–112. DOI: 10.1177/000348949210100201.

Heltschl GmbH (12/2012): Bedienerhandbuch Flächenlaser. FL 800 FL 1200 FL 2000 FL3500. A-4713 Schlüsslberg.

Hoffmann et al.: Jahresbericht 2015 des zentralen krebsregister Mecklenburg Vorpommern. Registerübergreifende Auswertung der Tumordokumentation der Klinischen Krebsregister in Mecklenburg - Vorpommern, Diagnosejahre 2008 bis 2012. Unter Mitarbeit von Dr. rer. med. Ulrike Siewert - Markus, Dipl. - Biomath. Jeanette Bahr, Prof. Dr. med. Gottfried Dölken. Hg. v. Zentrales klinisches Krebsregister Mecklenburg Vorpommern.

Howaldt, H. P.; Vorast, H.; Blecher, J. C.; Reicherts, M.; Kainz, M. (2000): Ergebnisse aus dem DOSAK-Tumorregister. In: *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG* 4 Suppl 1, S216-25. DOI: 10.1007/PL00014543.

Kaatsch P.; Spix C. et al. (2019): Krebs in deutschland für 2015/2016. 12. Auflage. Hg. v. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft. Berlin.

Kaatsch R.; Spix C. et al. (2017): Krebs in Deutschland 2013/2014. Häufigkeiten und Trends 11. Auflage.

Kaplan, E. L.; Meier, Paul (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. In: *Journal of the American Statistical Association* 53 (282), S. 457. DOI: 10.2307/2281868.

Karstens, Johann Hinrich (Hg.) (2010): Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Mit 124 Tabellen. Berlin: Lehmanns Media ($aRadioonkologie).

Keefe, Dorothy M.; Schubert, Mark M.; Elting, Linda S.; Sonis, Stephen T.; Epstein, Joel B.; Raber-Durlacher, Judith E. et al. (2007): Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. In: *Cancer* 109 (5), S. 820–831. DOI: 10.1002/cncr.22484.

Ki, Yongkan; Kim, Wontaek; Nam, Jiho; Kim, Donghyun; Park, Dahl; Kim, Dongwon (2009): C-reactive protein levels and radiation-induced mucositis in patients with head-and-neck cancer. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 75 (2), S. 393–398. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.012.

Kim, Soung Min; Kwon, Ik Jae; Myoung, Hoon; Lee, Jong Ho; Lee, Suk Keun (2018): Identification of human papillomavirus (HPV) subtype in oral cancer patients through microarray technology. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275 (2), S. 535–543. DOI: 10.1007/s00405-017-4828-9.

Kis, Andrea; Fehér, Eniko; Gáll, Tamás; Tar, Ildikó; Boda, Róbert; Tóth, Etelka D. et al. (2009): Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. In: *European journal of oral sciences* 117 (5), S. 536–540. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2009.00660.x.

Kovács, A. F. (2004): Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 33 (5), S. 447–453. DOI: 10.1016/j.ijom.2003.10.015.

Kowalski, Luiz Paulo; Oliveira, Max Moura de; Lopez, Rossana Veronica Mendoza; e Silva, Diego Rodrigues Mendonça; Ikeda, Mauro Kazuo; Curado, Maria Paula (2020): Survival trends of patients with oral and oropharyngeal cancer treated at a cancer center in São Paulo, Brazil. In: *Clinics* 75. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1507.

Kusiak, Aida; Jereczek-Fossa, Barbara Alicja; Cichońska, Dominika; Alterio, Daniela (2020): Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. In: *International journal of environmental research and public health* 17 (7). DOI: 10.3390/ijerph17072464.

Lee, Nancy Y.; Riaz, Nadeem; Lu, Jiade J. (Hg.) (2015): Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. 2015 edition. Cham: Springer.

Legouté, Florence; Bensadoun, René-Jean; Seegers, Valérie; Pointreau, Yoann; Caron, Delphine; Lang, Philippe et al. (2019): Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. In: *Radiation oncology (London, England)* 14 (1), S. 83. DOI: 10.1186/s13014-019-1292-2.

Li, X.; Di, B.; Shang, Y.; Zhou, Y.; Cheng, J.; He, Z. (2009): Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 35 (12), S. 1348–1353. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.06.010.

Löser, Christian; Behrens, Rolf (Hg.) (2001): Praxis der enteralen Ernährung. Indikationen - Technik - Nachsorge ; 88 Tabellen. Stuttgart, New York: Thieme.

Machiels, J.-P.; René Leemans, C.; Golusinski, W.; Grau, C.; Licitra, L.; Gregoire, V. (2020): Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 31 (11), S. 1462–1475. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.

Marur, Shanthi; D'Souza, Gypsyamber; Westra, William H.; Forastiere, Arlene A. (2010): HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. In: *The Lancet Oncology* 11 (8), S. 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6.

McIlwain, Wesley R.; Sood, Amit J.; Nguyen, Shaun A.; Day, Terry A. (2014): Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 140 (5), S. 441–447. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.141.

McMahon, J.; Brien; I, Pathak; R, Hamill; E, McNeil; N, Hammersley et al. (2003 Aug): Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. In: *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 41 (4), S. 224–231.

Migliorati, Cesar; Hewson, Ian; Lalla, Rajesh V.; Antunes, Heliton Spindola; Estilo, Cherry L.; Hodgson, Brian et al. (2013): Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 21 (1), S. 333–341. DOI: 10.1007/s00520-012-1605-6.

Najafi, Shamsoulmolouk; Sheykhbahaei, Nafiseh; Khayamzadeh, Mina; Gholizadeh, Narges (2019): The effect of low level laser on number of Candida albicans colonies in-vitro: a new finding. In: *BMC oral health* 19 (1), S. 104. DOI: 10.1186/s12903-019-0814-5.

National Cancer Institute (Hg.) (2020): Common Terminology Criteria for Adverse Events. Unter Mitarbeit von Division of Cancer Treatment and Diagnosis. National Institutes of Health. Online verfügbar unter https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm, zuletzt aktualisiert am 21.09.2020.

Neumaier, Judith (2015): Radiochemotherapie oder Operation bei HNSCC? In: *Im Focus Onkologie* 18 (10), S. 28. DOI: 10.1007/s15015-015-2061-1.

Nichols, Anthony C.; Theurer, Julie; Prisman, Eitan; Read, Nancy; Berthelet, Eric; Tran, Eric et al. (2019): Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. In: *The Lancet Oncology* 20 (10), S. 1349–1359. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3.

Nordsmark, Marianne; Bentzen, Søren M.; Rudat, Volker; Brizel, David; Lartigau, Eric; Stadler, Peter et al. (2005): Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 77 (1), S. 18–24. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.06.038.

O'Brien, C. J.; Lauer, C. S.; S, Fredricks; AR, Clifford; EB, McNeil; JS, Bagia; C, Koulmandas (2003 Nov): Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? In: *Head & Neck* 25 (11), S. 937–945.

Osoba, D.; Rodrigues, G.; Myles, J.; Zee, B.; Pater, J. (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. In: *JCO* 16 (1), S. 139–144. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.

Ottaviani, Giulia; Martinelli, Valentina; Rupel, Katia; Caronni, Nicoletta; Naseem, Asma; Zandonà, Lorenzo et al. (2016): Laser Therapy Inhibits Tumor Growth in Mice by Promoting Immune Surveillance and Vessel Normalization. In: *EBioMedicine* 11, S. 165–172. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.07.028.

Pearson, Thomas A.; Mensah, George A.; Alexander, R. Wayne; Anderson, Jeffrey L.; Cannon, Richard O.; Criqui, Michael et al. (2003): Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. In: *Circulation* 107 (3), S. 499–511. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45.

Petrosino, V.; Motta, G.; Tenore, G.; Coletta, M.; Guariglia, A.; Testa, D. (2018): The role of heavy metals and polychlorinated biphenyls (PCBs) in the oncogenesis of head and neck tumors and thyroid diseases: a pilot study. In: *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 31 (2), S. 285–295. DOI: 10.1007/s10534-018-0091-9.

Pinna, Roberto; Campus, Guglielmo; Cumbo, Enzo; Mura, Ida; Milia, Egle (2015): Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. In: *Therapeutics and clinical risk management* 11, S. 171–188. DOI: 10.2147/TCRM.S70652.

QL Coordinator EORTC Data Center (2001): EORTC Scoring Manual. Brüssel.

Reyes-Gibby, Cielito C.; Anderson, Karen O.; Merriman, Kelly W.; Todd, Knox H.; Shete, Sanjay S.; Hanna, Ehab Y. (2014): Survival patterns in squamous cell carcinoma of the head and neck: pain as an independent prognostic factor for survival. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 15 (10), S. 1015–1022. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.07.003.

Robertson, C.; Robertson, A. G.; Hendry, J. H.; Roberts, S. A.; Slevin, N. J.; Duncan, W. B. et al. (1998): Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 40 (2), S. 319–329.

Roila, F.; Lupattelli, M.; Sassi, R.; Basurto, C.; Bracarda, S.; M, Picciafuoco et al. (1991 Jun): Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. In: *Annals of Oncology* 2 (6), S. 437–439.

Schartinger, Volker Hans; Galvan, Oliver; Riechelmann, Herbert; Dudás, József (2012): Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 20 (3), S. 523–529. DOI: 10.1007/s00520-011-1113-0.

Schütz J.; Batzler W.-U.; Stegmaier C.; Hundsdörfer G. (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Häufigkeiten und Trends 10. Ausgabe.

Seité, Sophie; Bensadoun, René-Jean; Mazer, Jean-Michel (2017): Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. In: *Breast cancer (Dove Medical Press)* 9, S. 551–557. DOI: 10.2147/BCTT.S149752.

Shabani, Mohammad; Larizadeh, Mohammad Hassan (2015): A Review of Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancers. In: *Rep Radiother Oncol* 2 (1), S. 778. DOI: 10.5812/rro.2(1)2015.2261.

Sharabi, Andrew B.; Lim, Michael; DeWeese, Theodore L.; Drake, Charles G. (2015): Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. In: *The Lancet Oncology* 16 (13), e498-e509. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00007-8.

Sindermann, H.; Jordan, K.; Seegenschmiedt, M. H.; Sänger, S.: Empfehlungen zur Klassifizierung und Graduierung unerwünschter Ereignisse und Therapienebenwirkungen. In: Kompendium Internistische Onkologie: Springer.

Skevington, Suzanne M. (1999): Measuring quality of life in britain. In: *Journal of Psychosomatic Research* 47 (5), S. 449–459. DOI: 10.1016/S0022-3999(99)00051-3.

Smith, Brad G.; Lewin, Jan S. (2010): Lymphedema management in head and neck cancer. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 18 (3), S. 153–158. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32833aac21.

Sonis, Stephen T. (2004): The pathobiology of mucositis. In: *Nature reviews. Cancer* 4 (4), S. 277–284. DOI: 10.1038/nrc1318.

Sumikawa, Satomi; Watanabe, Shinichi; Tanaka, Mamoru; Tanaka, Akihiro; Araki, Hiroaki (2017): Effect of basic fibroblast growth factor on radiation-induced oral mucositis in male Syrian hamsters. In: *International journal of radiation biology* 93 (12), S. 1343–1349. DOI: 10.1080/09553002.2017.1393578.

Taibi, R.; Lleshi, A.; Barzan, L.; F, Fiorica; M, Leghissa; E, Vaccher et al. (2014): Head and neck cancer survivors patients and late effects related to oncologic treatment: update of literature. In: *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 18 (10), S. 1473–1481.

Tankéré, F.; Camproux, A.; Barry, B.; Guedon, C.; Depondt, J.; Gehanno, P. (2000): Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. In: *The Laryngoscope* 110 (12), S. 2061–2065. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00016.

Tao, Zhenchao; Gao, Jin; Qian, Liting; Huang, Yifan; Zhou, Yan; Yang, Liping et al. (2017): Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. In: *Medicine* 96 (50), e8446. DOI: 10.1097/MD.0000000000008446.

Trotti, A. (2000): Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 47 (1), S. 1–12.

van der Schueren, E.; van den Bogaert, W.; Vanuytsel, L.; van Limbergen, E. (1990): Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 19 (2), S. 301–311.

Vermorken, Jan B.; Mesia, Ricard; Rivera, Fernando; Remenar, Eva; Kawecki, Andrzej; Rottey, Sylvie et al. (2008): Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. In: *The New England journal of medicine* 359 (11), S. 1116–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.

Waldmann, Annika; Schubert, Daniel; Katalinic, Alexander (2013): Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. In: *PLoS ONE* 8 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0074149.

Wannenmacher, Michael; Wenz, Frederik; Debus, Jürgen (2013): Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Wienecke, Antje; Kraywinkel, Klaus (2019): Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. In: *Onkologe* 25 (3), S. 190–200. DOI: 10.1007/s00761-019-0534-0.

Wilson, Michelle K.; Collyar, Deborah; Chingos, Diana T.; Friedlander, Michael; Ho, Tony W.; Karakasis, Katherine et al. (2015): Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. In: *The Lancet Oncology* 16 (1), e43-e52. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70380-8.

Wittekind, Ch (Hg.) (2017): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. [Weinheim, Germany]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Won, H.; Sun, D.; Chun, S.; Jeon, E.; Chang, M.; Jung, C. et al. (2010): Prognosis of HPV-positive squamous cell carcinoma of tonsil-expressing high level of p16 and low level of EGFR. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (15_suppl), S. 5546. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5546.

Yamazaki, H.; Inoue, T.; T, Teshima; E, Tanaka; M, Koizumi; K, Kagawa et al. (1998 Mar-Apr): Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? In: *Anticancer Research* 18 (2B), S. 1261–1265.

Zecha, Judith A. E. M.; Raber-Durlacher, Judith E.; Nair, Raj G.; Epstein, Joel B.; Elad, Sharon; Hamblin, Michael R. et al. (2016): Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (6), S. 2793–2805. DOI: 10.1007/s00520-016-3153-y.

Żmijewska-Tomczak, Małgorzata; Milecki, Piotr; Olek-Hrab, Karolina; Hojan, Katarzyna; Golusiński, Wojciech; Rucińska, Anna; Adamska, Anna (2014): Factors influencing quality of life in patients

during radiotherapy for head and neck cancer. In: *Archives of medical science : AMS* 10 (6), S. 1153–1159. DOI: 10.5114/aoms.2013.34317.

Zygogianni, Anna G.; Kyrgias, George; Karakitsos, Petros; Psyrri, Amanta; Kouvaris, John; Kelekis, Nikolaos; Kouloulias, Vassilis (2011): Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. In: *Head & neck oncology* 3, S. 2. DOI: 10.1186/1758-3284-3-2.

XII. ANHANG

12.1 LEBENSLAUF

Allgemeines:	
Name:	Annekatrin Marie Nagel
Geburtsdatum:	16.07.1988
Eltern:	Dr. Christoph Nagel Angela Nagel
Geschwister:	Henrike Nagel
Ausbildung:	
Seit September 2016	Ärztin in Weiterbildung in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock
05.07.2016	Approbation als Ärztin
19.05.2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Rostock
09.10.2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Rostock
2011-2016	Klinischer Studienabschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Universität Rostock
24.11.2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität Rostock
2008-2011	Vorklinischer Studienabschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Universität Rostock
01.07.2008	Abitur an der Freien Waldorfschule Kiel
2006	Neunmonatiger Aufenthalt in Toronto, Kanada
2005-2008	Freie Waldorfschule Kiel
1996-2005	Freie Waldorfschule Neumünster
1995-1996	Grundschule Aukrug

12.2 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Hildebrandt für die hervorragende Betreuung bei der praktischen Durchführung und schriftlichen Umsetzung der gesamten Arbeit. Durch seine Unterstützung konnte ich mir den Wunsch nach einer klinischen und patientennahen Dissertation erfüllen.

Desweiteren möchte ich mich herzlich beim gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock bedanken, die mir insbesondere während der praktischen Datenerhebung und Patientenbehandlung stets unterstützend zur Seite standen.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für die bedingungslose Ermöglichung meines Medizinstudiums und ihren stetigen Zuspruch während der Arbeit an dieser Dissertation. Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Partner Kay, der mich bei meiner Arbeit jederzeit unterstützt und mir während der Anfertigung dieser Dissertation immer mit Rat zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die mir im Rahmen dieser Studie ihr Vertrauen entgegengebracht haben. Die gesammelten Erfahrungen und manch eine humorvolle Anekdote werden mir stets in kostbarer Erinnerung bleiben.

XIII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock _____ _____

(Abgabedatum) (Annekatrin Marie Nagel)