

Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der  
Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Sieg

# **Cisplatin versus Carboplatin in der adjuvanten Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Oropharynxkarzinom**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde (Dr. med. dent.)

der Universität zu Lübeck

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von

Tobias Ulbricht

aus Brandenburg an der Havel

Brandenburg an der Havel 2016

Für Pia & Paul

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Samer G. Hakim

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Attila Kovács

**Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2016**

**Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 28.01.2016**

**- Promotionskommission der Sektion Medizin -**

---

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. EINLEITUNG**

<b>1.1</b>	<b>Kopf-Hals Malignome</b>	<b>7</b>
1.1.1	Anatomie, Epidemiologie und Ätiologie des Mundhöhlenkarzinoms	8
1.1.2	Klassifikation des Oropharynxkarzinoms	9
1.1.3	Diagnostik	10
1.1.4	Therapie	10
1.1.5	Prognose des Oropharynxkarzinoms	11
<b>1.2</b>	<b>Strahlentherapie</b>	<b>11</b>
1.2.1	Wirkungsmechanismen der Strahlentherapie	12
1.2.2	Formen der Strahlentherapie	12
1.2.3	Bestrahlungstechniken	13
1.2.4	Fraktionierung in der perkutanen Radiotherapie	13
1.2.5	Akzelerierung	13
1.2.6	Klinische Anwendung der Strahlentherapie bei malignen Erkrankungen	14
1.2.7	Therapieplanung	14
1.2.8	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	15
1.2.9	Frühreaktion im Normalgewebe	15
1.2.10	Spätreaktion im Normalgewebe	15
1.2.11	Stochastische Strahlenschäden	18

---

<b>1.3</b>	<b>Chemotherapie</b>	<b>18</b>
1.3.1	Prinzipien der antineoplastischen Chemotherapie (Chemosensitivität und Chemoresistenz)	19
1.3.2	Wirkungsmechanismen der Chemotherapie	20
1.3.3	Dosierung der Zytostatika	20
1.3.4	Allgemeine Nebenwirkungen	21
<b>1.4</b>	<b>Platinhaltige Präparate in der adjuvanten Radiochemotherapie der Kopf-Hals-Malignomen</b>	<b>22</b>
1.4.1	Aufbau, Wirkungsmechanismus und Resistenzen	22
1.4.2	Pharmakokinetik von Cisplatin	23
1.4.3	Indikationen und Dosierung	23
1.4.4	Nebenwirkungen von Cisplatin	23
<b>1.5</b>	<b>Carboplatin</b>	<b>24</b>
1.5.1	Pharmakokinetik von Carboplatin	24
1.5.2	Dosierung von Carboplatin	24
1.5.3	Nebenwirkungen von Carboplatin	24
<b>1.6</b>	<b>Kontraindikationen der Cisplatin- und Carboplatintherapie</b>	<b>25</b>
<b>1.7</b>	<b>Radiochemotherapie</b>	<b>25</b>
<b>1.8</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>27</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv und Studiendesign</b>	<b>28</b>
<b>2.2</b>	<b>Dosisberechnung der Radio- und Chemotherapie</b>	<b>29</b>

2.3	Endpunkte der Studie und Follow-up	30
2.4	Evaluation des Performance Status der Patienten	30
2.5	Potentielle prognostische Faktoren für die Behandlungsergebnisse	31
2.6	Statistische Analyse	32
3.	ERGEBNISSE	
3.1	Allgemeine Patientencharakteristika	33
3.2	Univariate Analyse	37
3.3	Multivariate Analyse	41
4.	DISKUSSION	45
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	54
7.	Danksagung	60
8.	Publikationen und Vorträge	61

---

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Kopf-Hals Malignome

Kopf-Hals-Tumoren machen bei Männern etwa 8 % und bei Frauen etwa 4 % aller Malignome aus. Weltweit sind maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich heute die sechsthäufigste bösartige Erkrankung. Die Inzidenz dieser Krebsform steigt besonders in Asien, was neben individuellen karzinogenen Faktoren (Tabak, Alkohol, z. T. mangelnde Hygiene) auch dem Epstein-Barr-Virus zugesprochen wird. Eine Häufung wird derzeit auch bei alten Menschen und jungen Frauen, ohne Alkohol- und Tabakkonsum in der Vorgeschichte, beobachtet.

Bei über 90% der Malignome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, welche jedoch je nach Lokalisation individuelle Besonderheiten aufweisen. Melanome, Lymphome und Sarkome kommen deutlich seltener vor (Sankaranarayanan et al., 1998).

Zu den Kopf-Hals-Malignomen zählt man bösartige Erkrankungen des Naso-, Oro- und Hypopharynx inkl. Larynx, der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Nase bzw. derer Nebenhöhlen, was das fachübergreifende Therapie-Setting verdeutlicht.

Die Behandlung der Malignome im Kopf-Hals-Bereich richtet sich nach der Lokalisation, Ausbreitung und dem histologischen Typ. Neben einer Operation stehen auch eine Radiotherapie, eine Chemotherapie und eine kombinierte Radiochemotherapie zur Verfügung, wobei die Therapieform nach umfangreicher Diagnostik für jeden Patienten individuell festgelegt werden muss. Die Klassifikation der Tumoren und die Bestimmung der Tumorentität sind erforderlich, um das geeignete adjuvante Therapieverfahren zu bestimmen und die Therapieergebnisse miteinander zu vergleichen.

Die Inzidenz der Oropharynxkarzinome liegt derzeit zwischen 0,5 und 2 pro 100.000 Einwohner, wobei Männer ca. 3- bis 4-mal so häufig wie Frauen erkranken und der Häufigkeitsgipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt liegt (Canto und Devesa, 2002).

Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden nur zu einem Drittel im Stadium T1 und T2 diagnostiziert und können in diesen Fällen mit guter Prognose behandelt

werden. Die Prognose wird jedoch maßgeblich durch die lokoregionäre Ausbreitung, die Begleiterkrankungen und das Alter der Patienten beeinflusst. Der überwiegende Teil der Patienten erreichen die behandelnden Ärzte in späteren Stadien. Im Allgemeinen ist eine erfolgreiche Therapie von Kopf-Hals-Tumoren an eine enge Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen gebunden. Die chirurgische Therapie erfolgt je nach Lokalisation in der Regel durch Mund- Kiefer- Gesichtschirurgen und/oder durch HNO-Ärzte. Aufgrund der, aus ästhetischer und funktioneller Sichtweise, sensiblen Kopf-Hals-Region, sind chirurgische Maßnahmen in manchen Fällen nur in eingeschränktem Maße möglich, da eine radikale Tumorresektion die Lebensqualität und die soziale Kompetenz der Patienten beeinträchtigt.

### **1.1.1 Anatomie, Epidemiologie und Ätiologie des Mundhöhlenkarzinoms**

Die Mundhöhle umfasst die Lippen, den Mundboden, die Wangen, die Gingiva, Hart- und Weichgaumen, die vorderen zwei Drittel der Zunge.

Der Oropharynx schließt sich der Mundhöhle direkt an. Er wird frontal durch die Radix linguae begrenzt. Die Oropharynxhinterwand wird durch die pharyngeale Muskulatur gebildet. Die Grenze zum kranial gelegenen Nasopharynx stellt der Musculus palatopharyngeus dar. Nach kaudal begrenzt die Epiglottis den Oropharynx (Whitmore I, 1998).

Als Hauptursache für die meisten Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich ist der Nikotinabusus zu nennen (Newcomb und Carbone, 1992). Raucher haben ein 30-mal höheres Risiko, an einem Malignom der Mundhöhle zu sterben, als Nichtraucher (Shopland et al. 1990). Das Risiko erhöht sich, wenn zusätzlich übermäßig Alkohol konsumiert wird. (Jaber et al., 1999; van den Brekel et al., 2002). Auch Alkohol allein gilt als Risikofaktor bei der Entstehung von Oropharynxkarzinomen (Maier et al., 1994). 95% all dieser Malignome treten nach dem 45. Lebensjahr auf.

Neben diesen Hauptfaktoren spielen jedoch auch andere chronische Reize, wie z.B. schlechte Mundhygiene, scharfe Zahnkanten (Mundhöhlenkarzinom), Viruserkrankungen (HPV, EBV), genetische Disposition, erhöhte Strahlenexposition und bestimmte Umweltfaktoren (Lösungsmittel, Hartholzstaub) eine Rolle. Insbesondere scheinen Virusinfektionen mit dem humanen Papilloma-Virus (HPV) mit

der Zunahme von intraoralen Malignomen ohne Alkohol- und Tabakanamnese vergesellschaftet zu sein (Gillison et al. 2000, Kreimer et al 2005).

Der Anteil des malignen Mundhöhlenkarzinoms an allen Malignomen weltweit beträgt etwa 8% bei Männern und 4% bei Frauen, wobei die Inzidenzraten regional und auch hinsichtlich der anatomischen Verteilung sehr stark schwanken (Jemal et al. 2005)

### 1.1.2 Klassifikation des Oropharynxkarzinoms

Die Klassifikation der Tumorstadien des Oropharynxkarzinoms erfolgt nach dem international anerkannten TNM-System der UICC (*Union internationale contre le cancer*, 1997). Sie beschreibt die Größe des Primärtumors (T1 bis T4), das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung (N0 bis N3) und das Auftreten von Fernmetastasen (M0 – bzw. M1). Die Schwere der Tumorerkrankung hat die UICC in eine vierstufige Stadieneinteilung abgebildet, die in Tabelle 1 dargestellt ist.

TNM Klassifikation	UICC Stadium
T1 N0 M0	I
T2 N0 M0	II
T3 N0 M0 oder T <sub>1-3</sub> N1 M0	III
T4 oder N <sub>2-3</sub> oder M1	IV

**Tabelle 1 – Einteilung der Schweregrade von TNM-Klassifikation und UICC Stadium**

Ferner gibt der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumorgewebes Aufschluss über den Malignitätsgrad. Tabelle 2 zeigt die unterschiedlichen Differenzierungsgrade.

<b>G1</b>	<b>gut oder hochgradig differenziert</b>
<b>G2</b>	<b>mäßig oder mittelgradig differenziert</b>
<b>G3</b>	<b>schlecht oder wenig differenziert</b>
<b>G4</b>	<b>un- oder entdifferenziert</b>

**Tabelle 2 – Übersicht der Differenzierungsgrade**

Die Metastasierung erfolgt in erster Linie lymphogen aber auch eine hämatogene Metastasierung ist in späteren Stadien der Erkrankung dokumentiert worden. Die Einschätzung des Risikos der Lymphknotenmetastasierung ist für die stadiengerechte Therapie, insbesondere auch die stadiengerechte Strahlentherapie entscheidend. Abhängig vom Stadium der Erkrankung sind bei etwa 7% der Mundhöhlenkarzinome Fernmetastasen nachweisbar (Nandapalan et al., 1998).

### **1.1.3 Diagnostik**

Eine Vielzahl der Tumorerkrankungen wird von den Patienten selbst oder vom behandelnden Hauszahnarzt oder HNO-Arzt bemerkt. Nicht abheilende intraorale Wunden, länger anhaltende Lymphknotenschwellungen, Schluckstörungen und fortbestehende Heiserkeit können Hinweise für das Vorliegen eines Malignoms sein. Häufig ist dann eine bildgebende Diagnostik (z.B. Sonografie, CT, MRT, Szintigraphie, PET) mit anschließender Probenentnahme indiziert. Nach erfolgter Diagnosesicherung schließt sich meist ein mehr oder minder umfangreiches Staging an, um das Ausmaß der Erkrankung und/oder weiterer Organbefall (Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, Zweitmalignom) vor Therapiebeginn zu ergründen.

### **1.1.4 Therapie**

In Abhängigkeit von Tumorart, -stadium und lokalisation, stehen unterschiedliche Behandlungskonzepte zur Verfügung (chirurgische Therapie, Radio- und Radiochemotherapie). Oftmals kommen diese Behandlungsformen kombiniert zum

Einsatz. Bei Tumoren der äußeren Haut und der Mundhöhle ist jedoch die Chirurgie die primäre Behandlungsmethode. Diese kann dann je nach Tumorstadium durch eine Strahlen- und/oder Chemotherapie ergänzt werden. Auf die vielfältigen detaillierten chirurgischen Behandlungsmethoden der unterschiedlichen Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden.

Sind Operationen aus Gründen des Alters oder der Komorbidität kontraindiziert, kann eine Strahlentherapie mit kurativem Ansatz erwogen werden. Bei größeren und damit auch prognostisch deutlich schlechteren Tumorerkrankungen kommt eine Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie in Betracht. Abhängig vom spezifischen Krankheitsbild kommen neben der alleinigen Strahlentherapie oder der Radio-Chemotherapie neuerdings auch spezifische Antikörper zum Einsatz. Generell muss ein entsprechender technischer Aufwand betrieben werden, um die für das Überleben wichtige lokale Tumorkontrolle und die durch die starke Toxizität bedingte Einschränkung der Lebensqualität zu einer optimalen Therapie zu vereinen.

### **1.1.5 Prognose des Oropharynxkarzinoms**

Die Prognose der Oropharynxkarzinome und die damit verbundenen 5-Jahres-Überlebensraten sind unter anderem abhängig vom Tumorstadium. Mit standardisierter Therapie liegen die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I bei 90%, im Stadium II bei 75%, im Stadium III zwischen 45 und 75% und im Stadium IV unter 35% (Pericot et al., 2000). Im Stadium II oder III beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen 65%, wobei die Rate auf unter 30% fällt, wenn lokoregionäre Halslymphknotenmetastasen (Stadium III) hinzukommen (Mignogna et al., 2002; Koivunen et al., 2002).

## **1.2 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie kann als Monotherapie oder als adjuvante Option zur Therapie des Oropharynxkarzinoms gewählt werden (Bratengeier et al., 2000). In der Regel wird die Radiotherapie aber nach der operativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Oropharynxkarzinoms eingesetzt. Die postoperative Radiotherapie hat den Vorteil der

genaueren Indikationsstellung, da diese dann auf den histopathologischen Befunden basiert (Hansen et al., 2002). Als weitere Therapieoption eignet sich die Brachytherapie zur lokalen Dosiserhöhung (sog. „Boost“) nach großflächiger perkutaner Radiatio oder bei Auftreten eines Rezidivs bei vorbestrahlten Regionen (Rudoltz et al., 1999). Sofern ein Rezidiv in einer zuvor nicht bestrahlten Region auftritt, wird dieses aus radioonkologischer Sicht wie ein Primärkarzinom behandelt. Bereits bestrahlte Regionen können in Abhängigkeit von Art und Dosis der vorausgegangenen Radiotherapie ggf. eine additive Dosis erhalten (Claus et al., 2002).

Als ionisierende, hochenergetische Strahlen werden vorwiegend Gamma- und Röntgenstrahlung sowie Elektronen verwendet. Das Gebiet der Strahlentherapie umfasst auch die medikamentösen und physikalischen Verfahren zur Radiosensibilisierung und Verstärkung der Strahlenwirkung am Tumorbett (Radioimmuntherapie und Radiochemotherapie), unter Berücksichtigung von Schutzmaßnahmen des gesunden Gewebes.

### **1.2.1 Wirkungsmechanismen der Strahlentherapie**

Der Wirkungsmechanismus der Strahlentherapie beruht auf den Streuprozessen, die bei der Energieübertragung auf das durchstrahlte Gewebe entstehen. Neben den weniger bedeutsamen direkten Einfluss auf den für das Tumorwachstum verantwortlichen Zellen, ist der Effekt in erster Linie auf die Ionisierung von Wassermolekülen zurück zu führen. Die dabei entstehenden freien Radikale sind hochtoxisch für das bestrahlte Gewebe. Diese Radikale bewirken Schäden an der DNA der Tumorzellen, welche die Reparaturfähigkeit der Zellen überschreiten. Somit werden die Tumorzellen an der Vermehrung gehindert und sterben ab (Apoptose). Von einer optimalen Strahlendosis spricht man, wenn 90 % der Tumorzellen absterben und der Anteil an schweren Nebenwirkungen unter 5 % liegt.

### **1.2.2 Formen der Strahlentherapie**

Für die Strahlentherapie werden mehrere Techniken verwandt. Als perkutane Strahlentherapie oder *Teletherapie* (griechisch *tele* ‚fern‘), wirkt die Strahlung von

außen auf den Körper des Patienten. Bei der Brachytherapie (griechisch *brachys* ‚nah‘, ‚kurz‘) hingegen, befindet sich die Strahlenquelle direkt am oder im Körper.

### **1.2.3 Bestrahlungstechniken**

Die *dreidimensionale Strahlentherapie*, bei der die zu bestrahlenden Körperregionen in den Überlappungsbereichen der Achsen mehrerer Strahlenquellen platziert werden, gilt heute als Standardverfahren der perkutanen Strahlentherapie. Durch individuell geformte Filter und Blenden kann eine exakte Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die Zielkontur erfolgen. Diese Bestrahlungstechniken sind international genormt.

Die *intensitätsmodulierte Strahlentherapie* ist ein Verfahren, bei der die Strahlendosis nicht nur durch Filter und Blenden dem Zielorgan angepasst wird, sondern zusätzlich eine Modulation der Strahlendosis innerhalb der Feldfläche erfolgt. Dies gelingt durch Verwendung von Kompensatoren (metallische Ausgleichskörper).

### **1.2.4 Fraktionierung in der perkutanen Radiotherapie**

Hohe Strahlendosis in kurzer Zeit bedeutet auch viele Nebenwirkungen am benachbarten gesunden Gewebe, wobei gesundes Gewebe in der Regel eine bessere Reparaturfähigkeit besitzt als das Tumorgewebe. Unter Fraktionierung versteht man die Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Tage. Damit reduziert sich zwar die pro Sitzung abgetötete Zellzahl, die maximal tolerierte Gesamtdosis des gesunden Gewebes kann jedoch erhöht und auf ein Vielfaches gesteigert werden. Nur so ist es möglich, Gesamtdosen bis zu 80 Gray zu erreichen (Bamberg et al., 2009).

### **1.2.5 Akzelerierung**

Tumorstadium schreitet auch während der Strahlentherapie fort, weshalb man die Gesamtbehandlungszeit möglichst kurz halten sollte. Bei schnell wachsenden Tumoren, wie etwa dem Mundhöhlenkarzinom ist es möglich, zwei bis drei Fraktionen pro Tag zu applizieren. Dieses Vorgehen nennt man Akzelerierung. Die Schädigung

des Normalgewebes nimmt dabei jedoch auch erheblich zu, daher ist dieses Verfahren nur ausgewählten Fällen vorbehalten.

### 1.2.6 Klinische Anwendung der Strahlentherapie bei malignen Erkrankungen

Etwa jeder zweite Patient mit einer malignen Erkrankung wird ein- oder mehrmals bestrahlt, wobei die palliative und die kurative Bestrahlung sowie die Radiotherapie von Knochenmetastasen etwa gleich häufig verteilt sind. Die Bestrahlungsform, die einen Tumor *vor* einer Operation verkleinern soll, wird als *neoadjuvant* bezeichnet. Die Bestrahlung *nach* erfolgter operativer Therapie zur Sicherung des Operationsergebnisses bezeichnet man als *adjuvant*. Manche Tumoren weisen jedoch eine geringe Strahlensensibilität auf, sodass eine Radiotherapie nur begrenzt eine Tumorreduktion erreicht, was u. a. auf eine Hypoxie im Tumorgewebe zurückzuführen ist (Harrison et al., 2002).

Daher wird versucht, die Strahlenempfindlichkeit mithilfe von Radiosensibilisatoren zu erhöhen (Rhomberg et al., 2005). Dazu gehören auch platinhaltige Chemotherapeutika.

### 1.2.7 Therapieplanung

Um eine effektive Strahlentherapie erfolgreich durchzuführen, ist eine vollständige Erfassung der Tumormasse obligat. Daher sind diagnostische bildgebende Verfahren wie Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Positronenemissionstomografie (PET), Szintigraphie oder eine Kombination dieser Daten zwecks Planung unentbehrlich. Es entsteht so ein dreidimensionales Modell der Bestrahlungsregion. Anschließend erfolgt die Berechnung der erwarteten Dosisverteilung. Die so entstandene Feldanordnung wird dann mittels Therapiesimulator (z.B. CT) auf den/die Patienten/in übertragen, in dem Begrenzungspunkte auf der Haut markiert werden. Die Abschirmung des umliegenden Normalgewebes erfolgt mittels individuell hergestellten Bleiplatten, die je nach Bestrahlungsart unterschiedlich dick sein müssen. Vor der eigentlichen Bestrahlung werden die in der Simulation gewonnenen Daten mittels Lichtvisieren und Lasermarkierungen millimetergenau übertragen. Um die exakte Positionierung zu

kontrollieren, wird zusätzlich ein Röntgenfilm in den Strahlengang hinter dem/der Patienten/in gebracht, sodass die so entstandene Aufnahme mit der aus der Simulation verglichen werden kann (Verifikation). Manche Bestrahlungseinheiten verfügen über zusätzlich integrierte Röntgendurchleuchter, welche die Überprüfung der Lage wichtiger Organe selbst auf dem Behandlungstisch noch ermöglichen (IGRT, image guided radiotherapy).

### **1.2.8 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden durch Dosis, Eindringtiefe, Häufigkeit der Applikationen und Art des bestrahlten Gewebes beeinflusst. Man unterscheidet hier eine Frühreaktion von einer Spätreaktion.

### **1.2.9 Frühreaktion im Normalgewebe**

Jedes Organ des menschlichen Körpers hat eine Toleranzdosis, ab der Nebenwirkungen zu erwarten sind. Diese Toleranzdosis sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden. Diese Toleranzdosis ergibt sich aus der Strahlensensibilität und der Regenerationsfähigkeit des Organs. Zusätzlich ist von Bedeutung, ob das Organ vollständig oder nur teilweise im Bestrahlungsfeld liegt.

Häufige Nebenwirkungen bei der Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereiches sind schmerzhafte Haut- und Schleimhautrötungen im Bestrahlungsfeld sowie Haarausfall bei Bestrahlung der Kopfhaut.

### **1.2.10 Spätreaktion im Normalgewebe**

Nebenwirkungen, die nach mehr als drei Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie auftreten, bezeichnet man als Spätreaktionen. Bei Bestrahlung der Kopf-Hals-Region können Xerostomie, Geschmacksverlust und Zahnschäden die Folge sein. Vor jeder Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich sollte daher der Zahnstatus auf eventuelle Vorschäden überprüft werden und eine gegebenenfalls nötige Sanierung erfolgen. Die Frühreaktionen können sich nach Bestrahlungende

zurückbilden oder in Spätreaktionen übergehen, die dann unter Umständen lebenslang anhalten.

Die Früh- und Spätreaktionen werden anhand der *common toxicity criteria* (CTC Klassifikation) bzw. nach der Empfehlung der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) eingeteilt.

<b><u>Kriterien</u></b>	<b>Neutrophile</b>	<b>Thrombozyten</b>	<b>Übelkeit</b>	<b>Erbrechen</b>	<b>Diarrhoe</b>	<b>Stomatitis</b>	<b>Haarausfall</b>
<b>Grad 0</b>	$>4,0 \cdot 10^9 / \text{dm}^3$	$\geq 100.000 / \mu\text{l}$	keine	keine	keine	keine	keiner
<b>Grad 1</b> <i>Mild</i>	1,5 bis $<2,0 \cdot 10^9 / \text{dm}^3$	75.000-99.999/ $\mu\text{l}$	etwas, Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	1x/d	2-3x/d	Erytheme schmerzlose Erosionen	milder Haarausfall
<b>Grad 2</b> <i>Moderat</i>	$(1,0 \dots <1,5) \cdot 10^9 / \text{dm}^3$	50.000... 74.999/ $\mu\text{l}$	mäßig, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	2-5x/d	3-6x/d oder mäßige Krämpfe	Ulcera, feste Nahrung möglich	Ausgeprägter Haarausfall
<b>Grad 3</b> <i>Schwerwiegend</i>	0,5 bis $<1,0 \cdot 10^9 / \text{dm}^3$	25.000... 49.999/ $\mu\text{l}$	stark, keine Nahrungsaufnahme	6-10x/d	7-9x/d oder schwere Krämpfe, Inkontinenz	Ulcera, flüssige Nahrung	-
<b>Grad 4</b> <i>Lebensbedrohlich</i>	$<0,5 \cdot 10^9 / \text{dm}^3$	$<25.000 / \mu\text{l}$	-	$>10x/d$	$>9x/d$ oder blutig	keine Nahrungsaufnahme möglich	-
<b>Grad 5</b> <i>Tod</i>	-	-	-	-	-	-	-

**Tabelle 3: Common Toxicity Criteria (CTC, dt. Allgemeine Toxizitätskriterien):**

Beispiele für systematische Einteilung von Unerwünschten Ereignissen.

(neuere Bezeichnung: **Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE, dt. Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen)**).

### **1.2.11 Stochastische Strahlenschäden**

Für das stochastische Strahlenrisiko gibt es keinen unteren Schwellenwert, sondern nur eine dosisabhängige Eintrittswahrscheinlichkeit. Das Risiko einer strahleninduzierten Zellentartung ist dementsprechend ab der ersten Bestrahlung gegeben. Man geht davon aus, dass innerhalb von 10 Jahren nach erfolgter Radiotherapie in ca. 2% der Fälle ein strahlungsbedingtes Malignom entsteht (Diederich et al. 2000). Es muss jedoch dabei bedacht werden, dass Chemotherapeutika karzinogene Potenz besitzen und das statistische Risiko einer erneuten Krebserkrankung erhöhen.

## **1.3 Chemotherapie**

Im Mittelpunkt jeder Tumorbehandlung steht ein Patient in einer schwierigen Lebenssituation, der menschliche und fachliche Unterstützung von verschiedenen Bezugspersonen benötigt. Die antineoplastische Chemotherapie ist bei gegebener Indikation Bestandteil eines Gesamtbehandlungskonzeptes, an dem neben dem Onkologen immer auch andere Ärzte (Hausarzt, Strahlentherapeut, Chirurg usw.) beteiligt sind.

Die bei der antineoplastischen Chemotherapie eingesetzten Stoffe (Zytostatika, Zytotoxine) sollen möglichst gezielt auf entartete Zellen wirken bzw. diese am Wachstum hindern. Entartete Zellen reagieren aufgrund ihrer in der Regel schnelleren Zellteilung empfindlicher auf Störungen. Da es jedoch auch gesunde Zellen mit einer hohen Frequenz der Zellteilung ("Turn-Over") gibt, sind diese Zellen ebenfalls anfällig für Chemotherapeutika.

Die Indikation und das Behandlungsziel verschiedener Chemotherapien können ganz unterschiedlich sein. Unterschieden wird einerseits zwischen einer Chemotherapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung, andererseits zwischen einer präoperativen (neoadjuvant) und einer postoperativen Chemotherapie (adjuvant).

Der klinische Verlauf nach kurativer Chemotherapie wird gemäß internationalen Remissionskriterien beurteilt, die der folgenden Tabelle zu entnehmen sind:

<b>Komplette Remission (CR)</b>	Keine Tumormanifestationen nachweisbar
<b>Partielle Remission (PR)</b>	>50% Reduktion des Produktes der beiden größten Durchmesser der Tumorkläsionen.
<b>No change (NC)</b>	Rückbildung weniger als PR, Vergrößerung weniger als PD.
<b>Progressive disease (PD)</b>	>25% Vergrößerung des Produktes der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der Tumorkläsionen

**Tabelle 4: Remissionskriterien nach internationaler Konvention (Rininger et al., 2010)**

### **1.3.1 Prinzipien der antineoplastischen Chemotherapie (Chemosensitivität und Chemoresistenz)**

Die Chemotherapie besteht in der Regel aus mehreren Behandlungszyklen, da pro Zyklus nur ein bestimmter Teil der Zielzellen abgetötet werden kann. Mit der Gabe weiterer Zyklen wird so bei optimalem Verlauf die Tumormasse immer mehr reduziert. Wegen ihrer zum Teil karzinogenen Potenz und/oder der zunehmenden Schwere der Nebenwirkungen, kann jedoch auch eine Chemotherapie nicht unbegrenzt oft wiederholt werden. Auch muss streng auf die möglicherweise eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, sowie eine mögliche verminderte Knochenmarksreserve geachtet werden. Eine Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung ist daher sehr häufig.

Das Ansprechen auf eine Zytostatikatherapie ist von mehreren Faktoren abhängig. Medikamente, auch Zytostatika, werden individuell unterschiedlich schnell abgebaut und stehen demnach auch unterschiedlich lange im Blutkreislauf zur Verfügung. Neben der Durchblutung des Zielgewebes und demnach auch die Erreichbarkeit durch Chemotherapeutika, spielt auch das Ansprechverhalten (Chemosensitivität) der Tumorzellen auf das jeweilige Medikament eine Rolle. Diese Resistenzen sind nicht selten und können verschiedene Ursachen haben. Neben dem verminderten Transport

in das Zellinnere oder der zu schnelle Transport aus der Zelle hinaus kann die Zelle auch inaktivierende Enzyme enthalten. Andere, die Wirkung beeinflussende Faktoren werden nachfolgend erläutert.

### **1.3.2 Wirkungsmechanismen der Chemotherapie**

Ein schnelles Tumorwachstum setzt eine gute Durchblutung der extrazellulären Matrix voraus. Dieser Zustand sorgt jedoch auch dafür, dass Chemotherapeutika effektiv zu den Tumorzellen transportiert werden können. Ziel jeder Chemotherapie ist die Reduktion der Tumorzellen, sei es durch ihren direkten Tod (zytotoxisch) oder die Behinderung der weiteren Proliferation (zytostatisch). Für beide Wirkungsweisen müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Um eine Apoptose in Gang zu setzen, müssen die in der Tumorzelle vorhandene Kontrollmechanismen, z.B. die Funktion von p53, einem Regulator des Zellzyklus, vorhanden sein, um die durch Zytostatika verursachten Fehler in der DNA zu bemerken. Reparaturmechanismen dürfen hingegen nicht aktiv sein.

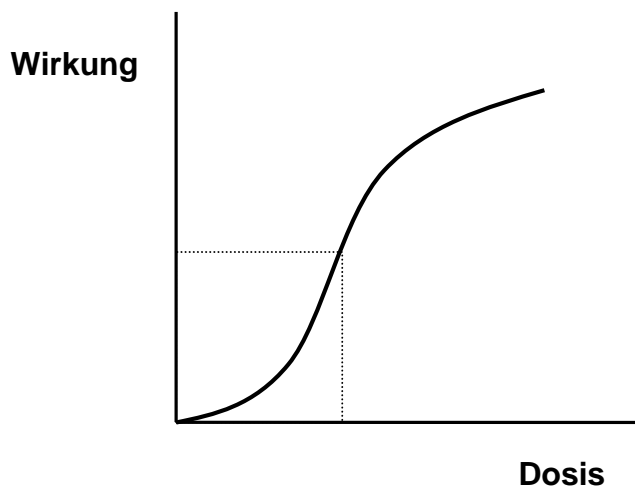
Heutzutage werden bei der Chemotherapie oftmals mehrere Wirkstoffe kombiniert, was zur Entwicklung von Schemata führte, die festlegen, welche Wirkstoffe, in welcher Reihenfolge und in welchem zeitlichen Abstand anzuwenden sind. Auch wird dort die Dauer der Chemotherapie festgelegt, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

An dieser Stelle soll jedoch nur auf Chemotherapeutika und deren Schemata eingegangen werden, die für adjuvante Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle relevant sind.

### **1.3.3 Dosierung der Zytostatika**

Die korrekte Dosierung der Zytostatika ist ein Kompromiss zwischen ihrer Wirkung auf Tumorzellen und ihren Nebenwirkungen. Die Dosis-Wirkungs-Kurve der meisten Zytostatika verläuft sigmoidal (Abb. 1). Der therapeutische Bereich liegt im linearen Abschnitt der Kurve. Deshalb kann bereits eine geringfügige Dosisreduktion eine deutliche Wirkungsreduktion zur Folge haben. Die heute verwendeten Standarddosierungen entsprechen den Ergebnissen aus Dosisfindungs- und

Wirksamkeitsnachweis-Studien. Da die Wirkungsveränderung bei einer Abweichung von der untersuchten Dosierung nicht vorausgesagt werden kann, sollte ein möglicher Wirkungsverlust, besonders bei kurativem Ansatz, nur dann in Kauf genommen werden, wenn diese Änderung unumgänglich ist. In der Plateauphase der Dosis-Wirkungs-Kurve bringt eine weitere Dosissteigerung keinen zusätzlichen Nutzen. Es gilt hier daher nicht: «je höher die Dosis desto besser».



**Abb. 1: Schematische Darstellung der Dosis-Wirkung-Beziehung der Chemotherapie**

Die Dosierung richtet sich in der Regel nach dem Körpergewicht beziehungsweise die Körperoberfläche.

Für Carboplatin wird seit einigen Jahren eine Dosierung nach AUC („area under the curve“) empfohlen. Hiermit meint man die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve. Dies ist ein Parameter für die Gesamtwirkstoffkonzentration im Blutplasma über einen bestimmten Zeitraum. Darauf wird jedoch gesondert im Verlauf eingegangen.

#### **1.3.4 Allgemeine Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie werden von der Art der Therapie und der individuellen Verträglichkeit bestimmt. Viele der Nebenwirkungen treten unabhängig voneinander und in verschiedenem Schweregrad auf. Nicht selten muss eine Chemotherapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen. Aber auch Haarausfall, Erschöpfung und Blutbildveränderungen (z.B. Anämie, Leukozytopenie) können auftreten. Auch diese Nebenwirkungen werden nach den *common toxicity criteria* (CTC) klassifiziert. Bei einigen Patienten kommt es zur Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten, was als Post-Chemotherapy Cognitive Impairment (PCCI) bezeichnet wird, wobei derzeit noch nicht geklärt ist, ob die Ursache in der allgemeinen psychischen Belastung durch die Erkrankung und Therapie oder in einer direkten zentralen Wirkung der Chemotherapeutika zu suchen ist.

#### **1.4 Platinhaltige Präparate in der adjuvanten Radiochemotherapie der Kopf-Hals-Malignomen**

Cisplatin ist ein Zytostatikum, dessen Wirkung auf einer Hemmung der DNA-Replikation beruht. Der so zum Stillstand gebrachte Zellstoffwechsel führt zu einem kontrollierten Absterben der Zelle (Apoptose). Cisplatin wirkt wie andere Zytostatika auch auf gesunde, sich schnell teilende Zellen (Lüllmann et al., 2010).

##### **1.4.1 Aufbau, Wirkungsmechanismus und Resistenzen**

Cisplatin besteht aus zwei cis-ständigen Chloridliganden und zwei Amminliganden, die an einem zentralen Platinatom gebunden sind. Diese Verbindung wird nach Eindringen in die Zelle aktiviert, indem die Chloridliganden aufgrund der intrazellulär niedrigeren Chloridkonzentration durch Wasser ersetzt werden. Der so entstandene Aqua-Cisplatin-Komplex reagiert aufgrund der hohen Elektrophilie bevorzugt mit dem N<sup>7</sup>-Atom von Guanin, was zu einer Quervernetzung benachbarter Guanin-Basen führt (Intrastrang-Quervernetzung). Des Weiteren löst Cisplatin Punktmutationen aus, hemmt die Telomeraseaktivität und somit die Reparaturmechanismen der DNA. Dies macht die DNA funktionsunfähig und leitet den programmierten Zelltod ein.

Auch bei der Cisplatintherapie werden Resistenzen beobachtet, die wahrscheinlich auf der Bindung und Inaktivierung der Platinverbindungen durch Metallproteine beruhen. Kreuzresistenzen mit Carboplatin sind beschrieben (Lüllmann et al., 2010).

### 1.4.2 Pharmakokinetik von Cisplatin

Freies Cisplatin wird sehr rasch an Plasmaproteine gebunden. Die Aufnahme dieses zunächst inaktiven Komplexes in die Zelle erfolgt in erster Linie durch Diffusion. Durch die schnelle Bindung an Plasmaproteine beträgt die terminale Halbwertszeit 45 und 80 Stunden, in der Haut hingegen bis zu 30 Tage (Anreicherung). Die Elimination erfolgt in über 90% renal.

### 1.4.3 Indikationen und Dosierung

Hauptsächlich kommt Cisplatin bei Plattenepithelkarzinomen an Kopf und Hals, bei Hoden-, Ovarial-, Bronchial-, Harnblasen- und Zervixkarzinomen zum Einsatz. Es wird bei gegebener Indikation mit anderen Chemotherapeutika kombiniert und intravenös appliziert.

Die Standarddosierung bei Kopf-Hals-Tumoren beträgt 80-120mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche mit einem therapiefreien Intervall von 3-4 Wochen. In Kombination mit einer parallel ablaufenden Strahlentherapie werden täglich (z.B. über 5 Tage) 15-20mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche infundiert.

### 1.4.5 Nebenwirkungen von Cisplatin

Hauptnebenwirkungen des Cisplatin sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die jedoch mit den heute verfügbaren Pharmaka (z.B. Ondansetron usw.) recht gut behandelt werden können. Der nephrotoxischen Wirkung von Cisplatin wird mit verstärkter Diurese bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr entgegengewirkt. Hörschäden und periphere Neuropathien mit Krämpfen und dem Verlust motorischer Fähigkeiten wurden beschrieben. Cisplatin kann zur Myelodepression mit Thrombo- und Leukopenie führen. Anaphylaktische Reaktionen sind hingegen selten.

## **1.5 Carboplatin**

Carboplatin (Cis-Diamin-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II) ist ein Cisplatin-Abkömmling der zweiten Generation. Aufbau, Indikation und Wirkungsweise ähneln sich stark dem Cisplatin. Unterschiede zeigen sich in den Nebenwirkungen. Dosislimitierende Nebenwirkung ist eine Knochenmarksuppression (vor allem Thrombozytopenie, weniger Anämie und Leukopenie). Carboplatin ist für die Mono- und Kombinationstherapie von Kopf-Hals-Tumoren, Ovarialkarzinomen, kleinzelligem Bronchialkarzinomen und Zervixkarzinomen zugelassen.

### **1.5.1 Pharmakokinetik von Carboplatin**

Carboplatin wird im Blut zunächst als inaktive Muttersubstanz transportiert und langsam an Plasmaproteine gebunden. Nachdem die Substanz in die Zelle aufgenommen wurde, kommt es zur Abspaltung von Carboxylgruppen. Carboplatin hemmt wie auch Cisplatin Zellzyklus-spezifisch die DNS-Synthese durch DNS-Brückenbildung („crosslinks“). Die Halbwertszeit beträgt 6 bis 40h (Graefe et al., 2011).

### **1.5.2 Dosierung von Carboplatin**

Die Applikation des Carboplatins sollte heute nur noch der Dosierungsempfehlung nach AUC folgen. Diese Empfehlung wurde gewählt, da die glomerulären Filtrationsraten selbst bei Patienten mit „normaler Nierenfunktion“ starken Schwankungen unterliegen (Wannenmacher et al., 2006).

### **1.5.3 Nebenwirkungen von Carboplatin**

Auch Carboplatin wirkt moderat emetogen, weshalb auch hier Übelkeit die Hauptnebenwirkung darstellt. Des Weiteren kann Carboplatin zur Knochenmarksuppression führen. Eine Thrombopenie tritt nicht selten erst ab dem 20. Tag post Chemotherapie auf, besonders bei der Anwendung als Monotherapie. Es kann ferner zu vorübergehenden Transaminasenanstieg kommen, die Wirkung auf die Niere hingegen ist gering (Lüllmann et al., 2010).

## 1.6 Kontraindikationen der Cisplatin- und Carboplatintherapie

Zu den Kontraindikationen der Cisplatin-Therapie zählen schwere Nierenfunktionsstörungen und Exsikkose, mittelgradige Innenohrstörungen, Infektionen und die Kombination mit anderen nephro- und ototoxischen Substanzen (Wannenmacher et al., 2006). Schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min oder Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) sowie bestehende schwere Knochenmarksuppression stellen Kontraindikationen für eine Carboplatintherapie dar (Wannenmacher et al., 2006).

## 1.7 Radiochemotherapie

Als Radiochemotherapie wird die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie verstanden.

Tumoren, die aufgrund ihrer Lokalisation und/oder Ausdehnung als inoperabel gelten, wurden in der Regel primär mittels einer Radiotherapie behandelt, wobei die Langzeitergebnisse nicht selten kontrovers ausfielen (Zweijahresüberlebensraten von nur 30%) (Hirner et al., 2004). Beide Therapieformen ergänzen sich in ihren Wirkungen. Es kommen verschiedene Therapieschemata zum Einsatz, um die möglichen Nebenwirkungen zu minimieren. Diese Kombination als Radio- und Chemotherapie kann simultan, alternierend, sequentiell neoadjuvant und sequentiell adjuvant erfolgen.

Bei der sequentiellen Radiochemotherapie soll der additive Effekt der Nebenwirkungen durch zeitlich nacheinander angeordnete Abfolge der beiden Therapieformen verringert werden. Gleiches gilt prinzipiell auch für die neoadjuvante Chemotherapie.

Die simultan ablaufende Radiochemotherapie bewirkt einen echten additiven Effekt.

Die sequentielle Radiochemotherapie ergab einen statistisch signifikanten, wenn auch kleinen Überlebensvorteil von 4 %. Bei der Anwendung des alternierenden bzw. simultanen Therapieschemas stieg dieser Vorteil auf 8 % und lag somit doppelt so hoch. Ein Überlebensgewinn bei Anwendung der adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie konnte nicht nachgewiesen werden (Pegnon et al., 2000).

Die simultane Radiochemotherapie bringt signifikant höhere Raten an lokoregionärer Tumorfreiheit sowohl im Vergleich zur alleinigen (konventionell fraktionierten) Radiotherapie als auch zur sequentiellen Radio-Chemotherapie (Staar et al., 2001). Die Therapieeffizienz kann durch den Einsatz einer hyperfraktionierten Bestrahlung weiter erhöht werden (Olmi et al., 2003).

Es gibt also mehrere Behandlungsansätze für lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (Eder-Czembirek et al., 2010; Jacob et al., 2010; Stock et al., 2010). Bei vielen Patienten folgt nach der Operation eine Strahlentherapie oder eine Radiochemotherapie. Die meisten der Chemotherapien erfolgen gleichzeitig mit einer Strahlentherapie und enthalten heutzutage entweder Cisplatin oder Carboplatin. Bezüglich der möglichen Nebenwirkungen ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob eines der Präparate dem anderen vorzuziehen ist. Insbesondere fehlt es an vergleichenden Studien über adjuvante Radiochemotherapien. Eine randomisierte Phase-II-Studie vergleicht eine Radiochemotherapie mit wöchentlicher Carboplatin-Gabe mit einer Radiochemotherapie in Kombination mit einer niedrig dosierten Cisplatin-Gabe bei Patienten mit Stadium II-IV des Plattenepithelkarzinoms (Homma et al., 2004). Dabei fanden sich signifikant bessere Ergebnisse bei der Verwendung von Carboplatin. Allerdings vermuteten einige Autoren, dass die verwendete Cisplatin-Dosis zu niedrig gewesen sein könnte. Die Ergebnisse einer weiteren randomisierten Studie, welche die neoadjuvante Gabe von Cisplatin plus 5-Fluorouracil mit der Gabe von Carboplatin plus 5-Fluorouracil verglichen, ergab, dass die cisplatin-basierte Therapie signifikant besser in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) ist (De Andres et al., 1995).

## 1.8 Fragestellung

Die vorliegende Studie ist eine der ersten Studien, die eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin-Gabe einer Radiochemotherapie mit Carboplatin-Gabe gegenüberstellt. Da diese Studie sich auf das Oropharynxkarzinom bezieht, wurden hier Patientendaten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten sowie der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck ausgewählt. .

Im Rahmen dieser Untersuchung sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Gibt es Unterschiede bei der adjuvanten Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Oropharynxkarzinom mit Cisplatin vs. Carboplatin in Bezug auf

- die lokoregionale Kontrolle (LRC, Rezidiv)
- die Gesamtüberlebensraten sowie
- die Akut- und Spättoxizität?

Gibt es neben dem Behandlungsregime potenzielle prognostische Faktoren für mögliche Zusammenhänge in Bezug auf Rezidiv- und Gesamtüberlebensrate?

Als Prognostische Faktoren kommen folgende Kriterien infrage:

- das Alter
- das Geschlecht
- die Tumorlokalisation
- das T-Stadium
- das N-Stadium
- das histologische Grading
- das AJCC-Stadium
- der ECOG Performance Status
- das Jahr der Behandlung
- das Ausmaß der Resektion
- die Länge des Intervalls zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie
- ob die Chemotherapie komplettiert wurde und
- ob Bestrahlungspausen von mehr als einer Woche eine Rolle spielen

---

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

In unserer Studie wurden 215 Patienten mit loko-regional fortgeschrittenem Oropharynxkarzinom erfasst, welche zwischen 1992 und 2008 in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck behandelt wurden und eine Radiochemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin erhalten haben.

#### Als Einschlusskriterien galten:

- T4-klassifiziertes Plattenepithelkarzinom des Oropharynx
- T 2 und T3 Karzinome mit einer R1-Resektion
- maximal 6 Wochen Zeitintervall zwischen erfolgter Operation und dem Beginn der Radiochemotherapie
- guter Allgemein- und Ernährungszustand

#### Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- anderen malignen Entitäten im Kopf-Hals-Bereich
- Malignomen anderer Organe während der Radiochemotherapie
- mehr als 6 Wochen Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiochemotherapie

Diese retrospektive Studie vergleicht zwei Radiochemotherapien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadium III / IV Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle. 65 Patienten erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin und wurden mit 41 Patienten verglichen, die eine adjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin erhielten. Die verwendeten Behandlungsschemata richteten sich nach interdisziplinären Protokollen, die aufgrund ärztlicher Entscheidungen und den derzeit gültigen Empfehlungen bezüglich der Behandlung der lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in diesem Zeitraum (1992-2008) entsprachen. Die Einschlusskriterien in dieser retrospektiven Studie sind histologisch nachgewiesene Karzinome des Oropharynx und der Mundhöhle der Stadien III-IV nach der AJCC (American Joint Committee of Cancer), einem ECOG-

Performance Score von 0-2 (ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; *Index zur Lebensqualität*) und der Auswertung von CT-Daten bzw. direkter endoskopischer Untersuchung (Wong et al., 2011). Alle Patienten erhielten nach erfolgter Operation eine Radiochemotherapie entweder mit Cisplatin oder mit Carboplatin. Die vollständigen Daten in Bezug auf die untersuchten Endpunkte und die potentiellen Prognosefaktoren (Patientencharakteristika) sind in der Tabelle 6 zusammengefasst. 109 Patienten, bei denen eine adjuvante Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx oder der Mundhöhle erfolgte, wurden wegen unvollständiger Daten oder abweichenden Chemotherapieschemata aus dieser Studie ausgeschlossen.

## 2.2 Dosisberechnung der Radio- und Chemotherapie

Alle Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (fünf Fraktionen pro Woche) mit 2,0 Gy pro Fraktion. Maximale und minimale Ziel-Volumen-Dosen und die Maximaldosis, die auf das Rückenmark wirkte, wurden aufgezeichnet. Die Strahlentherapie wurde mit einem Linearbeschleuniger und 4-6 MV Photonenstrahlung durchgeführt. Die konventionelle RT (Patienten, die zwischen 1992 und 1995 behandelt wurden) bestand aus drei Feldern, zwei seitliche Felder (4-6 MV-Photonen) für Primärtumor und Lymphknoten und einem vorderen Feld (6 MV-Photonen) für supraklavikuläre Lymphknoten (Halbstreuwinkel-Technik). Nach 30-36 Gy in 2 Gy-Fraktionen wurde das Rückenmark blockiert. Anschließend erfolgte die Applikation von 10-12 MeV Elektronenstrahlung auf die blockierten Regionen. Zur Behandlungsplanung gehörte eine konventionelle Simulation. Die maximale Rückenmarksdosis betrug 45 Gy. Die Gesamtdosis am Primärtumor und den beteiligten Lymphknoten richtete sich nach dem Ausmaß der Resektion. Patienten mit mikroskopisch kompletter (R0-) Resektion erhielten 60 Gy, solche mit inkompletter mikroskopischer (R1-) Resektion erhielten 66 Gy. Die Gesamtdosis klinisch unbeteiligter zervikaler und supraklavikulärer Lymphknoten betrug 50-60 Gy. Die 3D-konforme RT (Patienten, die zwischen 1996 und 2008 behandelt wurden) bestand aus 6-14 Bestrahlungsfeldern (4-6 MeV-Photonenstrahlung), basierend auf 3D Planung der Strahlentherapie. Das „planning target volume“ (PTV) wurde von den 95% Isodosis abgedeckt.

Die parallel applizierte Chemotherapie bestand entweder aus Cisplatin als intravenöser Bolus über 60 Minuten verabreicht ( $20 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche an den Bestrahlungstagen 1-5 und 29-33) oder Carboplatin intravenös über 60 Minuten verabreicht (AUC 1,5; ebenfalls an den Bestrahlungstagen 1-5 und 29-33). Alle Patienten erhielten eine prophylaktische Hydratation und Antiemetika sowie eine symptomatische Behandlung, sofern diese nötig war.

### **2.3 Endpunkte der Studie und Follow-up**

Beide Gruppen wurden in Bezug auf die loko-regionale Kontrolle (LRC, Rezidiv) und Gesamtüberlebensrate sowie in Bezug auf akute (Früh-) und Spättoxizität hin untersucht und verglichen. Rezidiv- und Gesamtüberlebensrate beziehen sich auf den ersten Tag der Strahlentherapie. Die akute Toxizität wurde nach Common Toxicity Criteria (CTC 2,0), die Spättoxizität nach RTOG-Kriterien (Radiation Therapy Oncology Group) beurteilt (Bruner et al., 1995; Trotti et al., 2000). Die Spättoxizität ist als Auftreten von Toxizität >90 Tagen nach Strahlentherapiebeginn definiert. Die Patienten wurden 36-148 Monate (durchschnittlich 48 Monate) bzw. bis zum Tod nachbeobachtet.

### **2.4 Evaluation des Performance Status der Patienten**

Der Karnofsky-Index (*Karnofsky performance status scale*) ist eine Bewertungsskala, mit der symptombezogene Einschränkung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können und wurde 1949 von David A. Karnofsky vorgeschlagen. Zweck dieses Index ist es, die Prognose abzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Die Skala reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in der Regel in 10-Punkt-Schritten. Der abstrakte und schwer erfassbare Begriff der Lebensqualität kann somit standardisiert evaluiert werden. Um prognostische Aussagen treffen zu können, ist die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten nötig.

Neben dem Karnofsky-Index wird im klinischen Alltag auch der Index zur Lebensqualität der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) verwendet.

Die folgende Tabelle listet die beiden Indizes im Vergleich auf.

<b>Karnofsky-Index</b>	<b>ECOG-Einteilung</b>	<b>Kriterien</b>
100%	ECOG=0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90%	ECOG=0	Fähigkeit zu normaler Arbeit, kaum oder geringe Symptome.
80%	ECOG=1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70%	ECOG=1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60%	ECOG=2	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
50%	ECOG=2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	ECOG=3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30%	ECOG=3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20%	ECOG=4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	ECOG=4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0%	ECOG=5	Tod

**Tabelle 5: Gegenüberstellung Karnofsky-Index und ECOG (Verger et al., 1992)**

## 2.5 Potentielle prognostische Faktoren für die Behandlungsergebnisse

Neben dem Behandlungsregime wurden folgende potenzielle prognostische Faktoren für mögliche Zusammenhänge mit Rezidiv- und Gesamtüberlebensrate ausgewertet: Alter ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  Jahre), Geschlecht, ECOG Performance Status (0-1 vs. 2), Tumorlokalisierung (Oropharynx vs. Mundhöhle), histologisches Grading (G1-2 im Vergleich zu G3), T-Stadium (T1-T2 versus T3-T4), N-Stadium (N0-N1 vs. N2-N3), AJCC-Stadium (Stadium III vs. Stadium IV), Jahr der Behandlung (1992-1995 vs. 1996-2008), das Ausmaß der Resektion (R0 vs. R1), Intervall zwischen Operation und

Beginn der Radiotherapie ( $\leq 6$  vs.  $> 6$  Wochen), Abschluss der Chemotherapie (Patienten erhielten die komplette geplante Chemotherapie: ja vs. nein), und Strahlentherapie Pausen  $> 1$  Woche (ja vs. nein).

## **2.6 Statistische Analyse**

Patientencharakteristika und Toxizität wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Rezidiv- und Gesamtüberlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan et al., 1958) berechnet. Die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Wilcoxon-Test (univariate Analyse) berechnet. Zusätzlich wurden alle potenziellen prognostischen Faktoren in einer multivariaten Analyse unter Verwendung des proportionalen Hazardmodell nach Cox (Cox Proportional Hazard Modell) ausgewertet. Um die aus dem Hazardmodell nach Cox abgeleiteten p-Werte (p-value) anzupassen, wurde die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche verwendet. Da hier 14 potentielle prognostische Faktoren untersucht wurden, wurden p-Werte  $< 0,0036$  als signifikant betrachtet, was einem  $\alpha$ -Niveau von  $< 0,05$  entspricht.

---

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Sieben der 65 Patienten (11%) in der Cisplatin-Gruppe und sechs der 41 Patienten (15%) in der Carboplatin-Gruppe erhielt wegen der akuten Toxizität nur einen Kurs Chemotherapie. Die Anzahl männlicher Patienten war bei beiden Chemotherapiekursen deutlich höher als die Anzahl weiblicher Patienten. Das Verhältnis zwischen Geschlechtern war bei beiden Chemotherapeutika jedoch nahezu gleich. Ein Mundhöhlenkarzinom wurde 2-3 Mal häufiger diagnostiziert als ein Oropharynxkarzinom. Der größte Teil der Patienten erhielt eine R0-Resektion und bei den meisten Patienten begann die Radiochemotherapie innerhalb von 6 Wochen postoperativ. Bei ca. 10 % der Patienten beider Schemata wurde die Therapie für länger als eine Woche unterbrochen. Die Ergebnisse beider Behandlungsgruppen waren für die untersuchten potenziellen prognostischen Faktoren (Tabelle 6) ausgeglichen.

Alter der Patienten: Von den 65 Patienten, die Cisplatin erhielten, waren 37 Patienten jünger als 60 Jahre (57%) und 28 älter als 60 Jahre (43%). In der Carboplatin-Gruppe waren 22 Patienten jünger als 60 Jahre (54%) und 19 Patienten älter (46%); P-Wert = 0,92.

Geschlechtsverteilung: Insgesamt wurden 27 weibliche und 79 männliche Patienten in die Studie aufgenommen. In der Cisplatin-Gruppe fand sich eine Verteilung von 18 weiblichen (28%) zu 47 männlichen Patienten (72%). In der Carboplatin-Gruppe waren es 9 weibliche Patienten (22%) und 32 männliche (78%); P-Wert = 0,82.

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): Bezüglich des ECOG-Status als Index zur Lebensqualität wurde in 2 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe beinhaltet 71 Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1. Die andere Gruppe mit 35 Patienten hatte einen ECOG-Status von 2. Dabei fanden sich in der Cisplatin-Gruppe 43 Patienten mit einem ECOG von 0-1 (66%) und 22 Patienten mit einem ECOG von 3 (34%). In der Carboplatin-Gruppe waren 28 Patienten mit ECOG 0-1 (68%) und 13 der Patienten mit einem ECOG-Status von 2 (32%); P-Wert 0,95.

Tumorlokalisation: 30 Patienten hatten ein Malignom im Oropharynx. Bei 76 Patienten fand sich der Tumor in der Mundhöhle. Mit Cisplatin wurden 20 Patienten mit

Oropharynxkarzinom behandelt (31%) und 45 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom (69%). In der Carboplatin-Gruppe fanden sich 10 Patienten mit Oropharynx-Malignom (24%) und 31 Patienten mit Mundhöhlen-Malignom (76%); P-Wert = 0,79.

Histologisches Grading: Bei 60 Patienten fand sich ein Tumor-Grading von G1-2 (verteilt auf 38 Patienten in der Cisplatin-Gruppe (58%) zu 22 Patienten in der Carboplatin-Gruppe (54%)). Ein Grading von G3 fand sich bei insgesamt 46 Patienten - hiervon beinhaltete die Cisplatin-Gruppe 27 Patienten (42%), die Carboplatin-Gruppe 19 Patienten (46%); P-Wert = 0,86.

T-Stadium: 40 Patienten hatten einen Tumor im T-Stadium 0-1 (Patientenzahl 24 bei Cisplatin (37%), bei Carboplatin waren es 16 (39%)). Bei 66 Patienten wurden die Malignome in T2-3 klassifiziert (41 bei der Cisplatin-Gruppe (63%) und 25 Patienten bei der Carboplatin-Gruppe (61%)); P-Wert = 0,95.

N-Stadium: 45 Patienten befanden sich im N-Stadium 0-1 - 28 Patienten (43%) bei Cisplatin vs. 17 Fälle (41%) bei Carboplatin. Im N-Stadium 2-3 fanden sich insgesamt 61 Patienten, verteilt auf 37 bei Cisplatin (57%) und 24 bei Carboplatin (59%); P-Wert = 0,96)

AJCC-Stadium (*American Joint Committee of Cancer*): In die Studie aufgenommen wurden die Stadien III (N=31) und IV (N=75). Bei den Patienten, die Cisplatin erhielten, fanden sich 20 Patienten (31%) im Stadium III und 45 (69%) im Stadium IV. Bei der Carboplatin-Gruppe fanden sich 11 Patienten (27%) im Stadium III und 30 Patienten (73%) im Stadium IV; P-Wert = 0,89.

Behandlungszeitraum: Die untersuchten Patienten wurden in der Zeit von 1992 - 2008 behandelt. Wir untergliederten in die Zeiträume 1992 - 1995 (25 Patienten) und 1996 - 2008 (81 Patienten). In der Zeit von 1992 - 1995 wurden 21 Patienten mit Cisplatin behandelt (32%) und 4 Patienten (10%) mit Carboplatin. Im Zeitraum 1996 - 2008 erfolgte bei 44 Patienten eine Cisplatintherapie (68%) und 37 Patienten wurden mit Carboplatin behandelt (90%); P-Wert 0,24.

R-Stadium: Eine R-0-Resektion erfolgte bei 73 Patienten, eine R-1 bzw. 2-Resektion bei 33 Patienten. 44 Patienten (68%) der Cisplatin-Gruppe wurden R-0 reseziert und

21 Patienten (32%) R1 oder 2. Von der Carboplatin-Gruppe wurden 29 (71%) R-0 reseziert und 12 (29%) R 1 oder 2; P-Wert 0,92.

Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiatio: Wir untergliederten in  $\leq 6$  Wochen (N=74) und  $> 6$  Wochen (N=32). Bei 45 Patienten (69%) der Cisplatin-Gruppe begann die Bestrahlung innerhalb von 6 Wochen, bei 20 Patienten dieser Gruppe (31%) später. In der Carboplatin-Gruppe wurde die Strahlentherapie bei 29 Patienten (71%) innerhalb von 6 Wochen begonnen, bei 12 Patienten (29%) begann sie später; P-Wert 0,96.

Beendigung der Chemotherapie: 13 Patienten beendeten die begonnene Chemotherapie nicht (7 (11%) bei Cisplatin vs. 6 (15%) bei Carboplatin). Bei 93 Patienten wurde die Chemotherapie wie geplant beendet (58 Patienten (89%) bei Cisplatin und 35 Patienten (85%) in der Carboplatin-Gruppe; P-Wert 0,92).

Bestrahlungspausen  $> 1$  Woche: Bei 10 Patienten wurde eine Bestrahlungspause von mehr als einer Woche eingelegt - bei 96 Patienten hingegen nicht. Bei Applikation von Cisplatin wurde die Bestrahlung bei 6 Patienten (9%) für mehr als 1 Woche unterbrochen, bei 59 Patienten (91%) hingegen nicht. In der Carboplatin-Gruppe war diese Pause bei 4 Patienten (10%) nötig - bei 37 Patienten (90%) war dies nicht der Fall; P-Wert 0,98.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Patientencharakteristika (Tabelle 6).

	<b>Cisplatin (n=65) N Patienten (%)</b>	<b>Carboplatin (n=41) N Patienten (%)</b>	<b>P-value</b>
<b>Alter</b>			
≤60 Jahre (N=59)	37 (57)	22 (54)	0.92
>60 Jahre (N=47)	28 (43)	19 (46)	
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich (N=27)	18 (28)	9 (22)	0.82
Männlich (N=79)	47 (72)	32 (78)	
<b>ECOG Status</b>			
0-1 (N=71)	43 (66)	28 (68)	0.95
2 (N=35)	22 (34)	13 (32)	
<b>Tumorlokalisation</b>			
Oropharynx (N=30)	20 (31)	10 (24)	0.79
Mundhöhle (N=76)	45 (69)	31 (76)	
<b>Histologisches Grading</b>			
G1-2 (N=60)	38 (58)	22 (54)	0.86
G3 (N=46)	27 (42)	19 (46)	
<b>T-Stadium</b>			
T 1-2 (N=40)	24 (37)	16 (39)	0.95
T 3-4 (N=66)	41 (63)	25 (61)	
<b>N-Stadium</b>			
0-1 (N=45)	28 (43)	17 (41)	0.96
2-3 (N=61)	37 (57)	24 (59)	
<b>AJCC Stadium</b>			
Stadium III (N=31)	20 (31)	11 (27)	0.89
Stadium IV (N=75)	45 (69)	30 (73)	
<b>Behandlungszeitraum</b>			
1992-1995 (N=25)	21 (32)	4 (10)	0.24
1996-2008 (N=81)	44 (68)	37 (90)	
<b>R-Stadium</b>			
R0-Resektion (N=73)	44 (68)	29 (71)	0.92
R1/2-Resektion (N=33)	21 (32)	12 (29)	
<b>Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie</b>			
≤ 6 Wochen (N=74)	45 (69)	29 (71)	0.96
> 6 Wochen (N=32)	20 (31)	12 (29)	
<b>Chemotherapie beendet</b>			
Nein (N=13)	7 (11)	6 (15)	0.92
Ja (N=93)	58 (89)	35 (85)	
<b>Bestrahlungspausen &gt;1 Woche</b>			
Nein (N=96)	59 (91)	37 (90)	0.98
Ja (N=10)	6 (9)	4 (10)	

**Tabelle 6: Patientencharakteristika unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und der Behandlungsstrategie**

### 3.2 Univariate Analyse

In der Univariaten Analysen für die lokoregionale Kontrolle (LRC) und das Gesamtüberleben (OS) (Tabelle 7) war eine signifikant bessere loko-regionale Kontrolle assoziiert mit einem ECOG Performance Status 0-1 ( $p < 0,001$ ), einem Intervall zwischen Operation und RT von weniger als 6 Wochen ( $p = 0,007$ ), einem vollständigen Abschluss der geplanten Chemotherapie ( $p < 0,001$ ) und bei weniger als einer Woche Bestrahlungspause ( $p < 0,001$ ). Ebenfalls war eine signifikant verbesserte Gesamtüberlebensrate assoziiert mit der Beendigung der geplanten Chemotherapie ( $p < 0,001$ ) und dem Fehlen von Strahlentherapiepausen von mehr als 1 Woche ( $p < 0,001$ ). Weibliches Geschlecht ( $p = 0,052$ ) und N-Stadium N0-1 ( $p = 0,055$ ) waren grenzwertig signifikant. Nach drei Jahren waren 85% in der Cisplatin-Gruppe gegenüber 62% in der Carboplatin-Gruppe Rezidiv frei ( $p = 0,004$ ).

Wir untersuchten die 3-Jahres-Rate für die lokoregionale Streuung (LRC) und die Gesamtüberlebensrate (OS) in Bezug auf verschiedenen Charakteristika.

Art der Chemotherapie: Die 3-Jahres-Überlebensrate für die lokoregionale Streuung (LRC) lag bei Cisplatintherapie bei 85% (N=65) und bei Carboplatintherapie bei 62% (N=41); P-Wert = 0,004. Die 3-Jahres Gesamtüberlebensrate (OS) lag in der Cisplatin-Gruppe bei 78% vs. 51% bei der Carboplatin-Gruppe; P-Wert = 0,001.

Alter der Patienten: Bezogen auf das Alter der Patienten lag die LRC von Patienten  $\leq 60$  Jahre (N=59) bei 80%, bei Patienten höheren Alters (N=47) sank sie auf 74%; P-Wert 0,61. Die Gesamtüberlebensrate lag bei Patienten  $\leq 60$  Jahren bei 71% - bei über 60jährigen Patienten bei 64%; P-Wert = 0,39.

Geschlecht: Die LCR lag bei 80% der weiblichen Patienten (N=27) und bei 76% der männlichen (N=79); P-Wert 0,38. Die Gesamtüberlebensrate lag bei weiblichen Patienten bei 81% vs. 63% bei den männlichen Patienten; P-Wert = 0,052

ECOG-Stadium: Ein ECOG-Stadium von 0-1 wiesen 71 Patienten auf. Die LRC lag hier bei 87%. Dem gegenüber stand ein LRC von 56% für Patienten im Stadium 2 (N=35); P-Wert  $< 0,001$ . Die Gesamtüberlebensrate lag bei 75% im Stadium 0-1 - bei Stadium 2 waren es 54%, P-Wert = 0,07.

Tumorlokalisation: 30 Patienten hatten ein Oropharynx-Karzinom, 76 Patienten einen Mundhöhlentumor. Die LRC der Patienten mit Oropharynxkarzinomen lag bei 82%, bei

Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen lag sie bei 75%; P-Wert 0,57. Die Gesamtüberlebensrate lag bei 73% (Oropharynx) vs. 66% (Mundhöhle); P-Wert = 0,36.

Histologisches Grading: Die LRC bei Grad 1-2 (N=60) lag bei 78%, bei Grad 3 (N=46) waren es 77%; P-Wert 0,83. Die Gesamtüberlebensrate betrug 73% für Grad 1-2 und 61% für Grad 3; P-Wert = 0,07.

T-Stadium: In den T1-2 Stadien befanden sich 40 Patienten, von denen die LRC 79% betrug. Die OS lag hier bei 75%. Im Stadium 3-4 befanden sich 66 Patienten. LRC betrug hier 76%, die Gesamtüberlebensrate lag bei 64%; P-Wert für LRC = 0,78, P-Wert für OS = 0,34.

N-Stadium: Die LRC lag bei Patienten mit N0-1 - Stadium (N=45) bei 86% bei einer Gesamtüberlebensrate von 80%. Die LRC bei Patienten mit N-Stadium 2-3 (N=61) waren es 70% für die LRC bzw. 59% für die OS; P-Wert für LRC = 0,08, P-Wert für OS = 0,055.

AJCC-Stadium: Patienten in einem AJCC-Stadium von III (N=31) hatten eine LRC von 87% und eine Gesamtüberlebensrate von 81%. Sofern das Stadium IV vorlag (N=75), ergab sich eine LRC von 73% und eine OS von 63%. P-Wert für LRC = 0,17, P-Wert für OS = 0,08.

Behandlungszeitraum: Bezogen auf den Behandlungszeitraum ergab sich eine 3-Jahres-Rate für die locoregionale Streuung von 78% für Patienten aus dem Behandlungszeitraum 1992 - 1995 (N=25) und eine LRC von 77% für den Behandlungszeitraum 1996 - 2008 (N=81); P-Wert = 0,81. Die Gesamtüberlebensraten betragen 72% (1992 - 1996) bzw. 67% (1996 - 2008); P-Wert = 0,91.

R-Stadium: Patienten mit einer R0-Resektion (N=73) hatten eine LRC von 76% und eine Gesamtüberlebensrate von 68%. Bei R-1 bzw. 2-resezierten Patienten (N=33) fand sich eine LRC von 78% und eine OS von 67%; P-Wert für LRC = 0,58, P-Wert für OS = 0,96.

Intervall zwischen OP und Beginn der Bestrahlung: Patienten mit einem Bestrahlungsintervall von  $\leq 6$  Wochen (N=74) hatten eine LRC von 85% und eine Gesamtüberlebensrate von 69%. Bei den Bestrahlungen, die zu einem späteren

---

Zeitpunkt begannen (N=32), betrug die LRC 60% und die Gesamtüberlebensrate 66%; P-Wert für LRC = 0,007, P-Wert für OS = 0,69.

Beendigung der Chemotherapie: 13 Patienten haben die Chemotherapie nicht beendet. Bei diesen ergaben sich eine LRC von 14% und eine Gesamtüberlebensrate von 15%. Patienten, die ihre Chemotherapie komplettierten (N=93) ergaben sich eine LRC von 83% und eine OS von 75%; P-Werte für OS und LRC jeweils <0,001.

Bestrahlungspausen > 1 Woche: Bei 96 Patienten erfolgte keine Bestrahlungspause von mehr als einer Woche. Hier fanden sich eine LRC von 82% und eine Gesamtüberlebensrate von 74%. Bei den Patienten, bei denen die Bestrahlung mehr als eine Woche unterbrochen wurde, fand sich eine LRC von 0% und eine OS von 10%; P-Wert für LRC = <0,001, P-Wert für OS = <0,001.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der Gesamtüberlebensrate sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

	3-Jahres-Rate für locoregionale Streuung (%)	P-value für locoregionale Streuung	3-Jahres Gesamtüberlebensrate (%)	P-value Gesamtüberlebensrate
Art der Chemotherapie Cisplatin (N=65) Carboplatin (N=41)	85 62	0.004	78 51	0.001
Alter ≤60 Jahre(N=59) >60 Jahre (N=47)	80 74	0.61	71 64	0.39
Geschlecht Weiblich (N=27) Männlich (N=79)	80 76	0.38	81 63	0.052
ECOG Stadium 0-1 (N=71) 2 (N=35)	87 56	<0.001	75 54	0.07
Tumorlokalisation Oropharynx (N=30) Mundhöhle (N=76)	82 75	0.57	73 66	0.36
Histologisches Grading G1-2 (N=60) G3 (N=46)	78 77	0.83	73 61	0.07
T-Stadium T 1-2 (N=40) T 3-4 (N=66)	79 76	0.78	75 64	0.34
N- Stadium 0-1 (N=45) 2-3 (N=61)	86 70	0.08	80 59	0.055
AJCC Stadium Stadium III (N=31) Stadium IV (N=75)	87 73	0.17	81 63	0.08
Behandlungszeitraum 1992-1995 (N=25) 1996-2008 (N=81)	78 77	0.81	72 67	0.91
R- Stadium R0-Resection (N=73) R1/2-Resection (N=33)	76 78	0.59	68 67	0.96
Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie ≤ 6 Wochen (N=74) > 6 Wochen (N=32)	85 60	0.007	69 66	0.69
Chemotherapie beendet Nein (N=13) Ja (N=93)	14 83	<0.001	15 75	<0.001
Bestrahlungspausen >1 Woche Nein (N=96) Ja (N=10)	82 0	<0.001	74 10	<0.001

**Tabelle 7: Univariate Analysen für die lokoregionale Kontrolle (LRC) und das Gesamtüberleben (OS)**

### 3.3 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse für die Loko-regionale Kontrolle (LRC), beeinflussten die Art der Chemotherapie ( $p < 0,001$ ), der ECOG-Performance-Status ( $p = 0,001$ ) und das Intervall zwischen Operation und RT das Ergebnis signifikant (Tabelle 8). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 78% in der Cisplatin-Gruppe im Vergleich zu 51% in der Carboplatin-Gruppe ( $p = 0,001$ ). Im Gegensatz dazu hatte z.B. das R-Stadium ( $p = 0,32$ ), das N-Stadium ( $p = 0,28$ ) oder das histologische Grading ( $p = 0,28$ ) keinen signifikanten Einfluss.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse der LRC (lokoregionale Kontrolle) sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

	Relatives Risiko	95%- Konfidenzintervalle	P-value
Art der Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)	9.89	2.76 – 43.42	<0.001
Alter (≤60 vs. >60 Jahre)	1.21	0.43 – 3.40	0.71
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	3.18	0.72 – 17.42	0.13
ECOG Stadium (0-1 vs. 2)	6.73	2.02 – 28.37	0.001
Tumorlokalisierung (Oropharynx vs. Mundhöhle)	1.14	0.79 – 1.72	0.50
Histologisches Grading (G1-2 vs. G3)	0.72	0.36 – 1.30	0.28
T- Stadium (T1-2 vs. T3-4)	1.69	0.86 – 3.56	0.13
N- Stadium (N0-1 vs. N2-3)	2.42	0.52 – 17.90	0.28
AJCC- Stadium (III vs. IV)	0.96	0.11 – 6.76	0.97
Behandlungszeitraum (1992-1995 vs. 1996-2008)	0.10	0.01 – 0.56	0.008
R-Stadium (R0 vs. R1/2)	0.50	0.10 – 1.90	0.32
Intervall zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn (≤ 6 vs. >6 Wochen)	6.13	2.06 – 20.94	0.001
Chemotherapie beendet (Nein vs. ja)	0.15	0.03 – 0.74	0.020
Bestrahlungspausen >1 Woche (Nein vs. Ja)	5.74	0.94 – 35.06	0.058

**Tabelle 8: Multivariate Analyse für die lokoregionale Kontrolle**

Auch in der multivariaten Analyse der Gesamtüberlebensrate beeinflussten die Art der Chemotherapie ( $p < 0,001$ ) und die Komplettierung der geplanten Chemotherapie ( $p = 0,002$ ) das Ergebnis signifikant. Die akute Toxizität, einschließlich oraler Mukositis ( $p = 0,99$ ), Haut-Toxizität ( $p = 0,81$ ), Übelkeit / Erbrechen ( $p = 0,27$ ), Nieren-Toxizität ( $p = 0,98$ ) und hämatologische Toxizität ( $p = 0,75$ ) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die späte Toxizität, einschließlich der Xerostomie ( $p = 0,89$ ), Halsfibrose ( $p = 0,17$ ), späte Hauttoxizität ( $p = 0,53$ ) und zervikales Lymphödem ( $p = 0,30$ ) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die Gesamtüberlebensrate zusammengefasst (Tabelle 9).

	Relatives Risiko	95%- Konfidenzintervalle	P-value
Art der Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)	3.69	1.78 – 7.98	<0.001
Alter (≤60 vs. >60 Jahre)	1.42	0.72 – 2.77	0.31
Geschlecht (Weiblich vs. männlich)	3.31	1.36 – 9.39	0.007
ECOG Stadium (0-1 vs. 2)	1.54	0.68 – 3.46	0.29
Tumorlokalisierung (Oropharynx vs. Mundhöhle)	1.20	0.95 – 1.54	0.13
Histologisches Grading (G1-2 vs. G3)	1.01	0.71 – 1.42	0.95
T- Stadium (T1-2 vs. T3-4)	1.54	1.05 – 2.31	0.027
N- Stadium (N0-1 vs. N2-3)	1.78	0.70 – 4.95	0.23
AJCC- Stadium (III vs. IV)	1.30	0.43 – 3.77	0.63
Behandlungszeitraum (1992-1995 vs. 1996-2008)	0.36	0.14 – 0.94	0.037
R-Stadium (R0 vs. R1/2)	0.86	0.39 – 1.82	0.70
Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie (≤ 6 vs. >6 Wochen)	1.29	0.61 – 2.58	0.50
Chemotherapie beendet (Nein vs. Ja)	0.17	0.06 – 0.51	0.002
Bestrahlungspausen >1 Woche (Nein vs. Ja)	2.57	0.76 – 8.61	0.13

**Tabelle 9: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben**

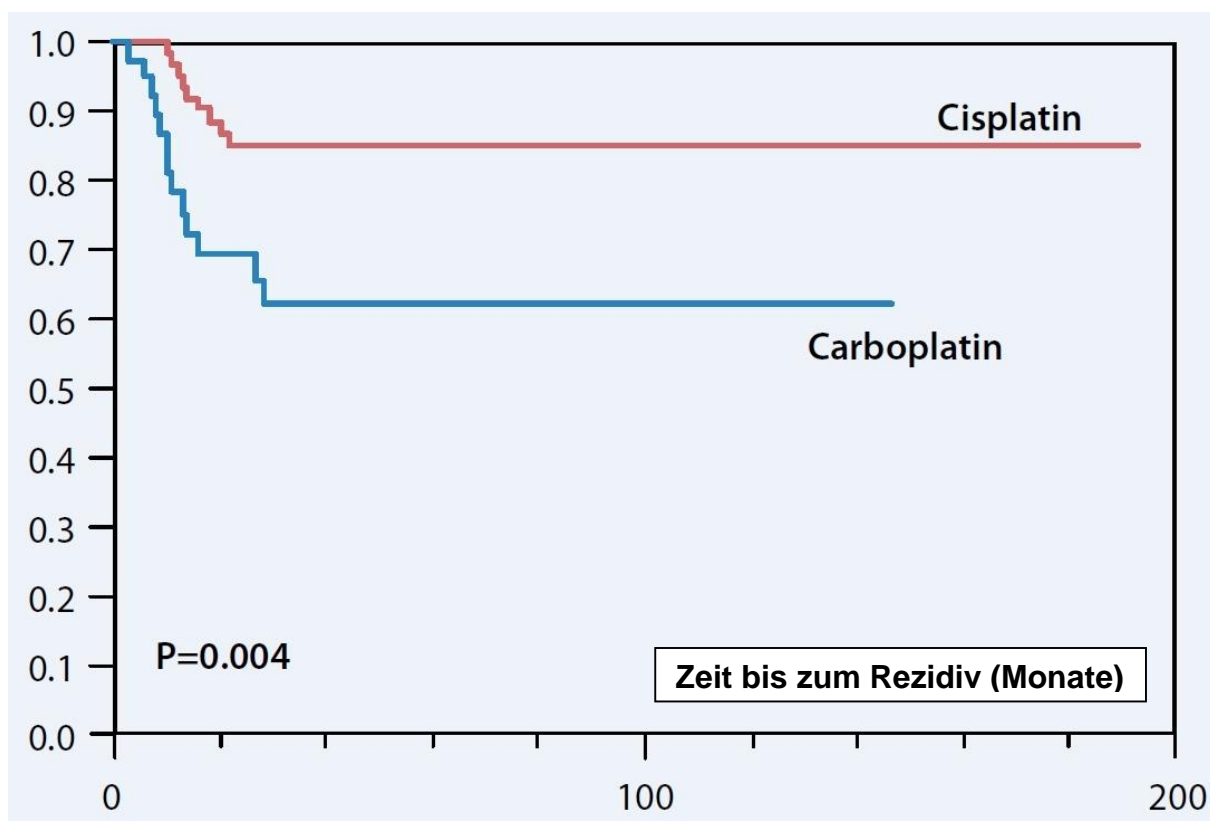


Abb. 2: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für lokoregionale Kontrolle

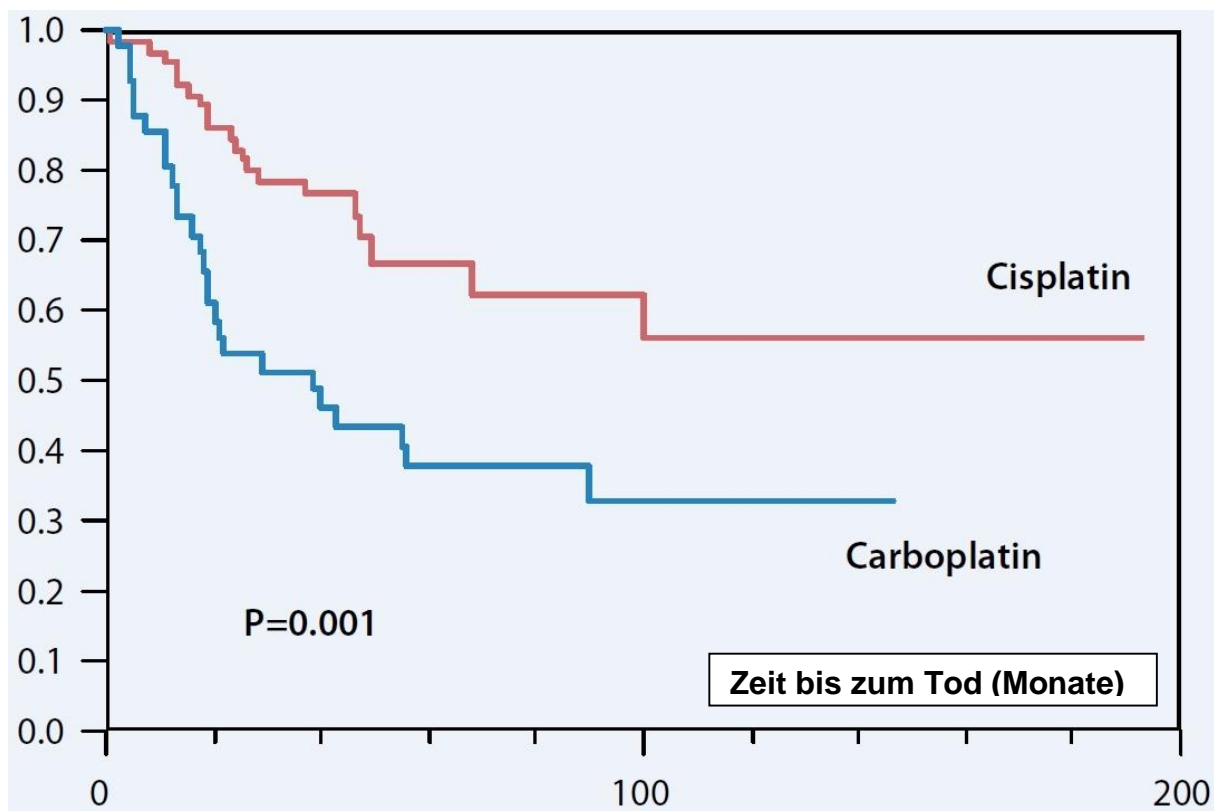
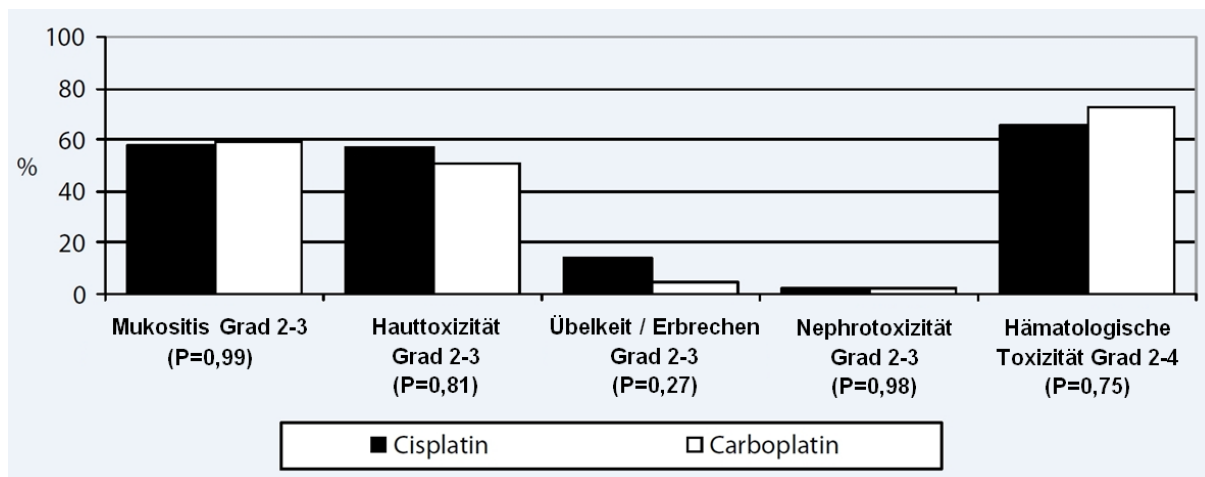
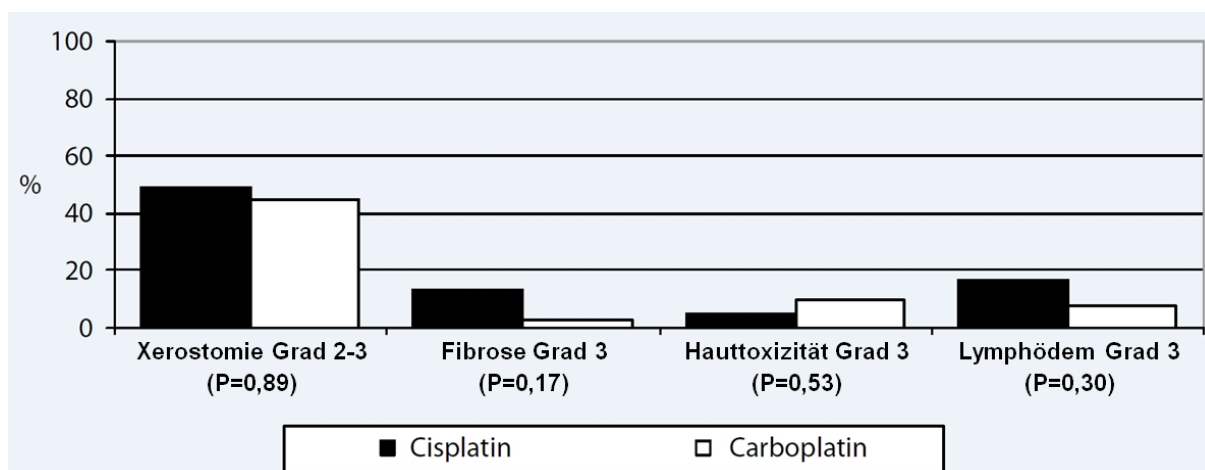


Abb. 3: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für das Gesamtüberleben



**Abb. 4: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für akute Toxizität gemäß der allgemeinen Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria, CTC)**



**Abb. 5: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für die Spättoxizität gemäß der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)**

---

## 4 DISKUSSION

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie hängt sehr stark von der Art des Tumors, der Lokalisation und vom Stadium ab. Es gibt viele Studien, welche die Wirkung verschiedener Zytostatika auf bestimmte Tumorarten untersuchen. Bisher gibt es jedoch nur wenige Untersuchungen, die eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin-Gabe einer Radiochemotherapie mit Carboplatin-Gabe gegenüberstellen, die Gleichwertigkeit oder das Nebenwirkungsprofil beider Chemotherapeutika vergleichen.

Prinzipiell scheint die Kombination aus Radio- und Chemotherapie zu deutlich besseren Ergebnissen zu führen, als die alleinige Strahlentherapie. Fietkau et al., untersuchten 2007 einige Studien zur adjuvanten Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region, die hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle vergleichbare Resultate durch die Kombination von Bestrahlung und einer Chemotherapie lieferten. Die Art und Dosierung der Chemotherapeutika und die Bestrahlungsdosis unterschieden sich jedoch in allen Studien. Es wurden Cisplatinbasierte Studien (Bachaud et al., 1991; Cooper et al., 2004; Bernier et al., 2004), kombinierte Cisplatin/5-FU-Studien (Fietkau et al., 2006) und Studien unter Verwendung von Mitomycin C als Chemotherapeutikum (Haffty et al., 1993; Rewari et al., 2006; Weissberg et al., 1989) miteinander verglichen. Die Cisplatinbasierten Studien zeigten, dass durch eine postoperative simultane Radiochemotherapie die lokoregionäre Kontroll- und die tumorfreie Überlebensrate verbessert werden kann. Dass die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung gute Ergebnisse liefert, deckt sich auch mit den Ergebnissen unserer Studie. In keiner der untersuchten Studien wurde Carboplatin verwendet. Die Autoren legen sich jedoch fest, dass die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung als Standard gelten sollte (Fietkau et al., 2007). Auch die im März 2000 veröffentlichte Metaanalyse im *Lancet* stellte fest, dass eine Chemotherapie die Resultate einer lokoregionalen Tumorkontrolle signifikant verbessert (Pignon et al., 2000). Unklar war zu diesem Zeitpunkt jedoch, ob die Lebensqualität durch die zusätzliche Chemotherapie so herabgesetzt wird, dass ein eventueller Überlebensvorteil an Bedeutung verliert (Pless et al., 2000). Wir konnten zumindest zeigen, dass die Verwendung von Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin keiner Erhöhung der akuten oder späten Toxizität führt. Es

steht außer Frage, dass die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung einer alleinigen Bestrahlung vorzuziehen ist. Wegen ihrer ausgeprägten Toxizität ist es jedoch wichtig, das richtige Chemotherapeutikum zu wählen. Unsere Studie leistet seinen Beitrag zur Optimierung der Therapeutischen Wirkung unter Beachtung der Lebensqualität.

Es ist nötig, die optimale Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinoms zu definieren. Die meisten Chemotherapien, die gleichzeitig mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, sind platinbasiert. Die vorliegende Studie vergleicht die adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin vs. Radiochemotherapie mit Carboplatin als jeweils alleinige Chemotherapeutika für das Plattenepithelkarzinom des Oropharynx und der Mundhöhle im Stadium III / IV. Nach den Ergebnissen unserer Studie führte die Cisplatin-basierte Therapie zu einer signifikant besseren lokoregionalen Kontrolle und zu einer besseren Gesamtüberlebensrate, verglichen mit dem Carboplatin-basierten Schema. In beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich akute und späte Toxizität nicht signifikant. Allerdings sollte der retrospektive Charakter der Studie bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Es ist schwierig, unsere Ergebnisse mit anderen veröffentlichten Daten zu vergleichen, weil es bisher keine anderen Untersuchungen bezüglich des Vergleichs der adjuvanten Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin bei lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinoms zu geben scheint. Es gibt nur sehr wenige Studien, welche Cisplatin vs. Carboplatin gegenüberstellen und auch die Auswirkungen der Strahlentherapie mit einbeziehen. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer randomisierten Studie überein, die zeigt, dass eine neoadjuvante Therapie mit Cisplatin plus Fluorouracil wirksamer ist als die neoadjuvante Therapie mit Carboplatin plus Fluorouracil bei Patienten mit Kopf- Halstumoren im Stadium IV (De Andres et al., 1995). Die Studie wurde nach einer Zwischenauswertung von 95 der 186 geplanten Patienten gestoppt, weil das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der Cisplatin + Fluorouracil-Gruppe deutlich besser waren als in der Carboplatin + Fluorouracil-Gruppe. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte die Studie von De Andres et al., dass Mukositis ( $p = 0,03$ ) und Übelkeit / Erbrechen ( $p < 0,001$ ) häufiger in der Cisplatin-Gruppe auftraten. Hingegen war die hämatologische Toxizität ( $p < 0,001$ ) häufiger in der Carboplatin-Gruppe zu finden (De Andres et al., 1995). Im Gegensatz zu der Phase-III-Studie von De Andres et al., nannte eine randomisierte Phase-II-Studie mit

119 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium II-IV (53 im Stadium II, 28 im Stadium III, 38 im Stadium IV) bei wöchentlicher Carboplatin-Gabe (100 mg/m<sup>2</sup>) oder mit der täglichen niedrig dosierten Cisplatin-Applikation (4 mg/m<sup>2</sup>) und gleichzeitiger definitiver Radiochemotherapie Carboplatin als bevorzugte Mittel der Wahl (Homma et al., 2004). 56% in der Carboplatin-Gruppe und 36% in der Cisplatin-Gruppe ( $p < 0,05$ ) waren nach 5 Jahren Rezidiv frei, während sich die Gesamtüberlebensrate auf 5 Jahre nicht signifikant unterschied (71% versus 66%). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen unserer vorliegenden Studie in der Cisplatin als adjuvantes Therapeutikum klar im Vorteil zu sein scheint. Allerdings erklärten die Autoren der Studie, die Carboplatin begünstigt, dass die eingesetzte Cisplatin-Dosis zu gering war, um wirksam zu sein. Eine andere Erklärung könnte die Tatsache sein, dass mehr Patienten der Carboplatin-Gruppe die komplette geplante Chemotherapie als in der Cisplatin-Gruppe erhielten (82% versus 70%), was die Ergebnisse der Cisplatin-Gruppe verfälscht haben könnte. In unserer vorliegenden Studie war der Anteil der Patienten, die die komplette Chemotherapie erhielten in beiden Gruppen nahezu gleich (85% in der Carboplatin-Gruppe versus 89% in der Cisplatin-Gruppe). Neben dem Vergleich der beiden Radiochemotherapien, hat die vorliegende Studie auch mehrere mögliche prognostische Faktoren im Hinblick auf die Behandlungsergebnisse ausgewertet. In den multivariaten Analysen waren bessere Behandlungsergebnisse mit einem besseren Performance-Status (nach ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*), einem kürzeren Intervall zwischen Operation und Radiotherapie und mit der Komplettierung der Chemotherapie assoziiert. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Daten aus der Literatur über die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom. Der prognostische Wert des Performance-Status wurde von Lee et al. und von Tribius et al. untersucht (Lee et al. 1998; Tribius et al., 2009).

Der Abschluss der kompletten geplanten Chemotherapie schien in den Studien von Chitapanarux et al. und von Homma et al. eine gewisse Rolle zu spielen (Chitapanarux et al., 2007; Homma et al., 2004). Die prognostische Bedeutung des Intervalls zwischen Operation und Strahlentherapie wird kontrovers diskutiert. Einige Studien behaupten, dass dieses Intervall einen prognostischen Wert bei Hochrisiko-Patienten darstellt. Nach der prospektiven Studie von Ang et al., hat eine längere Zeitspanne zwischen Operation und RT einen negativen Einfluss sowohl auf die lokoregionale Kontrolle, als auch auf das Überleben von Hoch-Risiko-Patienten (zwei oder mehr

unerwünschte pathologische Faktoren; Ang et al. 2001). In der retrospektiven Arbeit von Hinerman et al. hatten Patienten mit Indikation für eine postoperative Radiochemotherapie ein höheres Rezidiv-Risiko, wenn mehr als 51 Tage zwischen Operation und Beginn der RT lagen (Hinerman et al., 2004). In ihrem Übersichtsartikel definierten Mendenhall et al. ein Intervall von mehr als 6 Wochen als prognostisch ungünstigeren Faktor bei Patienten mit hohem Risiko (Mendenhall et al., 2006). Da die Patienten, die in unsere Studie aufgenommen wurden, ebenfalls zu den Hoch-Risiko-Patienten zählen, stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Literatur.

Neben der Wahl des Chemotherapeutikums hat offensichtlich auch die Bestrahlungstechnik einen Einfluss auf den Therapieerfolg. So zeigten zwei randomisierte multizentrische Studien (Denis et al., 2004; Adelstein et al., 2003), dass es bei simultaner konventioneller fraktionierter Bestrahlung zu einem signifikanten Überlebensgewinn kommt. In der Studie von Denis et al. wurden Carboplatin und 5-FU kombiniert, die Patienten der Studie von Adelstein et al., erhielten Cisplatin. Die Dreijahresüberlebensraten stiegen in der Studie von Denis et al. um 24% und in der Studie von Adelstein et al. um 14%. Auch die Patienten unserer Studie erhielten eine Radiochemotherapie mit konventioneller Fraktionierung. Dem gegenüber steht die Radiochemotherapie mit modifizierter Fraktionierung. Eine Hyperfraktionierte Strahlenbehandlung reduziert die Einzeldosis um 1,3 Gy und bewirkt so nach strahlenbiologischen Erkenntnissen eine bessere Schonung des Normalgewebes (Semrau et al., 2007). Dies bietet die Möglichkeit, die Gesamttumordosis im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung zu erhöhen. Die Wirksamkeit dieser Therapieform konnte im Hinblick auf die lokoregionale Kontrolle bewiesen werden (Horiot et al., 1992). 1998 wurde eine Studie veröffentlicht, die ein hyperfraktioniertes Bestrahlungsprotokoll ohne Chemotherapie mit einem hyperfraktionierten Radiochemotherapieprotokoll (Cisplatin und 5-FU) verglich (Briezel et al., 1998). Im Ergebnis fand sich bei der Kombinationsbehandlung eine bessere lokale Tumorkontrolle und auch eine höhere Gesamtüberlebensrate, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen (Semrau et al., 2007). In dieser Studie erhielten jedoch nur 57% der untersuchten Patienten die Kombination von 5-FU und Cisplatin. Die Datenlage erlaubt demnach einen großen Interpretationsspielraum.

Durch die Vielfalt der Kombinationsmöglichkeiten von Chemotherapeutika, Dosierungen, Bestrahlungstechniken und die Individualität der Patienten mit ihren Erkrankungen, ist es wichtig, Therapiemethoden zu entwickeln, die möglichst effektiv wirken und die Lebensqualität weitestgehend erhalten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen beruhen auf einem retrospektiven Studiendesign, welches gut geeignet ist, einen Überblick über die vorhandene Datenlage zu erhalten und verschiedene Gruppen in Hinblick auf verschiedene Parameter zu vergleichen und Unterschiede herauszustellen. Diese Form der Studie erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf Ursache-Wirkungs-Beziehungen, da sie nur Statistische Zusammenhänge aufzeigen kann und die Datenqualität Einschränkungen unterliegt. Die Untersuchung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen bleibt einem prospektivem Studiendesign vorbehalten.

Dennoch ist anzunehmen, dass Cisplatin dem Carboplatin bei der adjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom des Oropharynx vorzuziehen ist, da es zu besseren Behandlungsergebnissen in Bezug auf Rezidiv und Überlebensrate führt, ohne dabei die akute oder späte Toxizität signifikant zu erhöhen. Diese Ergebnisse sollten in einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Weltweit steigt die Inzidenz maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden nur zu einem Drittel im Stadium T1 und T2 diagnostiziert und können in diesen Fällen mit guter Prognose behandelt werden. Der überwiegende Teil der Patienten erreichen die behandelnden Ärzte in späteren Stadien. Die Prognose wird maßgeblich durch die lokoregionalen Ausbreitung, die Begleiterkrankungen und das Alter der Patienten beeinflusst und schwankt zwischen 90% (Stadium I) und 30% bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Neben einer Operation stehen auch Radiotherapie und Chemotherapie als Therapiemittel zur Verfügung. In der Regel wird eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie nach der operativen Therapie des Oropharynxkarzinoms gewählt. Durch das Vorliegen der histopathologischen Befunde kann hier eine genauere Indikation erstellt werden. Die bei der antineoplastischen Chemotherapie eingesetzten Stoffe sollen möglichst gezielt auf entartete Zellen wirken bzw. diese am Wachstum hemmen. Der klinische Verlauf nach erfolgter Chemotherapie wird gemäß internationalen Remissionskriterien beurteilt. Die Chemotherapie besteht in der Regel aus mehreren Behandlungszyklen, da pro Zyklus nur ein bestimmter Anteil der Zielzellen abgetötet werden kann. Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin-Gabe einer Radiochemotherapie mit Carboplatin-Gabe gegenüberstellt. Da diese Studie auf die Zusammenarbeit zwischen der Klinik für MKG-Chirurgie und der Klinik für Strahlentherapie basiert, konzentriert sie sich auf das Oropharynxkarzinom.

**Fragestellung:** Gibt es Unterschied bei der adjuvanten Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Oropharynxkarzinom mit Cisplatin vs. Carboplatin in Bezug auf die lokoregionale Kontrolle, die Gesamtüberlebensrate sowie auf die Akut- und Spättoxizität? Gibt es neben dem Behandlungsregime potenzielle prognostische Faktoren für mögliche Zusammenhänge in Bezug auf Rezidiv- und Gesamtüberlebensrate?

**Material und Methoden:** In unserer retrospektiven Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadium III / IV Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundhöhle, welche zwischen 1992 und 2008 in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Klinik für HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck behandelt wurden,

untersucht. Als Einschlusskriterien galten Plattenepithelkarzinom des Oropharynx oder Adenokarzinom der Speicheldrüsen im T-Stadium 4. Karzinome mit einer R1-Resektion und den T-Stadien 2 und 3, maximal 6 Wochen Zeitintervall zwischen OP und dem Beginn der RCT und ein guter Allgemein- und Ernährungszustand. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen malignen Entitäten im Kopf-Hals-Bereich oder Malignomen anderer Organe, mehr als 6 Wochen Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiochemotherapie. **Ergebnisse:** Die Ergebnisse beider Behandlungsgruppen waren für die untersuchten potenziellen prognostischen Faktoren ausgeglichen. Bei Cisplatin fanden sich signifikant bessere Ergebnisse bei der lokoregionalen Kontrolle und der Gesamtüberlebensrate unter Berücksichtigung eines ECOG Performance Status 0-1, einem Intervall zwischen OP und RCT von weniger als 6 Wochen, einem vollständigen Abschluss der geplanten Chemotherapie und bei weniger als einer Woche Bestrahlungspause. Weibliches Geschlecht und N-Stadium N0-1 waren grenzwertig signifikant. Nach 3 Jahren waren 85% der Patienten in der Cisplatin-Gruppe gegenüber 62% der Patienten in der Carboplatin-Gruppe rezidivfrei. Im Bereich der Toxizität war der Unterschied zwischen Cisplatin und Carboplatin nicht signifikant. **Diskussion:** Es gibt viele Studien, welche die Wirkung verschiedener Zytostatika auf bestimmte Tumorarten untersuchen und diese auch als effektiv beschreiben. Bisher gibt es jedoch keine Untersuchungen, die eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin-Gabe einer Radiochemotherapie mit Carboplatin-Gabe hinsichtlich der hier untersuchten Kriterien gegenüberstellt. Es ist anzunehmen, dass eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung zu besseren Ergebnissen führt, als die alleinige Bestrahlung. Die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung sollte demnach als Standard gelten. Durch die Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten an Chemotherapeutika, Dosierungen, Bestrahlungstechniken und die Individualität der Patienten mit ihren Erkrankungen besteht weiterer Forschungsbedarf, um Therapiemethoden zu entwickeln, die möglichst effektiv wirken und die Lebensqualität weitestgehend erhalten. Cisplatin ist Carboplatin bei der adjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinomen vorzuziehen, da es zu besseren Behandlungsergebnissen in Bezug auf Rezidiv und Überlebensrate führt, ohne dabei die akute oder späte Toxizität zu erhöhen. Diese Ergebnisse sollten in einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden, um eine definitive Aussage über

die Überlegenheit eines Chemotherapeutikums in der anjuvanten Behandlung des Kopf-Hals-Karzinoms zu treffen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Li Y, Abdel-Wahab M, Harvey M et al.: *Phase II study of tolerance efficacy of hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (taxol) and amifostine (ethyol) in head and neck squamous cell carcinomas: A-3 protocol*. Am J Clin Oncol (28): 449-455, 2005
2. Ang KK, Trotti A, Brown BW: *Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (51): 571-8, 2001
3. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C: *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (36): 999-1004, 1996
4. Bachaud JM, David JM, Boussin G: *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally squamous cell carcinoma of head and neck: preliminary report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (20): 243-246, 1991
5. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie 1 – Grundlagen*, 2. Aufl., Zuckschwerdt Verlag München, 2009
6. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie 2 – Klinik*, 2. Aufl., Zuckschwerdt Verlag München, 2009
7. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al.: *Defining risk level in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of current postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501)*. Head Neck (27): 843-850, 2005
8. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M et al.: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Trial 22931: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med (350): 1945-1952, 2004
9. Bernier J, Vermorken JB, Koch WM: *Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer*. J Clin Oncol 24: 2629-2635, 2006
10. Bratengeier K, Pfreundner L, Flentje M: *Radiation techniques for head and neck tumors*. Radiother Oncol (2): 209-220, 2000

11. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR et al.: *Hyperfractionated Irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.* N Engl J Med (338): 1798-1804, 1998
12. Bruner DW, Wasserman T: *The impact on quality of life by radiation late effects.* Int J Radiat Oncol Biol Phys (31): 1353-5, 1995
13. Canto MT, Devesa SS: *Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998.* Oral Oncol (6), 610-617, 2002
14. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P et al.: *Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomized, non-inferiority, open trial.* Eur J Cancer (43): 1399-1406, 2007
15. Claus F, Duthoy W, Boterberg T, deGW, Huys J, Vermeersch H: *Intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal and oral cavity tumors: clinical use and experience* Oral Oncol [6], 597-604, 2002
16. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al., Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.: *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.* N Engl J Med 354: 567-578, 2004
17. De Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A et al.: *Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M0 head and neck cancer.* J Clin Oncol (13): 1493-1500, 1995
18. De Cassia Braga RK, Kowalski LP, Latorre MR: *Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2): 219-228, 2003
19. Denis F, Garaud P, Bardet E et al.: *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group Randomized Trial Comparing Radiotherapy Alone With Concomitant Radiochemotherapy in advanced-Stage Oropharynx Carcinoma.* J Clin Oncol 22: 69-72, 2004
20. Diederich S, Lenzen H, *Cancer 2000*, Suppl 89: 2457, 2002
21. Eder-Czembirek C, Erovic BM, Czembirek C et al.: *Betulinic acid a radiosensitizer in head and neck squamous cell carcinoma cell lines.* Strahlenther Onkol (186): 143-8, 2010
22. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R et al.: *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and*

- neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3.* J Clin Oncol (24): 5507, 2006
23. Galanski M, Keppler BK: *Tumorhemmende Metallverbindungen.* Pharmazie in unserer Zeit 35(2): 118–122, 2006
24. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al.: *Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers.* J Natl Cancer Inst 92(9): 709-720, 2000
25. Graefe KH: *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie:* 666, 2011
26. Haffty BG, Son YH, Sasaki CT et al.: *Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials.* Int J Radiat Oncol Biol Phys (23): 705-713, 1993
27. Hansen E, Panwala K, Holland J: *Post-operative radiation therapy for advanced-stage oropharyngeal cancer.* J Laryngol Otol (11): 920-924, 2002
28. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D: *Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes.* The Oncologist B7(6), 492–508, 2002 (Review).
29. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG et al.: *Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience.* Head Neck (26): 984-94, 2004
30. Hirner A, Weise K: *Chirurgie: Schnitt für Schnitt,* Georg Thieme Verlag, 707, 2004
31. Homma A, Shirato H, Furuta Y et al.: *Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer J (10): 326-32, 2004
32. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T et al.: *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of an randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy.* Radiother Oncol (25): 231-241, 1992
33. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C: *Risk factors for oral epithelial dysplasia--the role of smoking and alcohol.* Oral Oncol (2), 151-156, 1999
34. Jacob V, Bayer W, Astner ST et al.: *A planning comparison of dynamic IMRT for different collimator leaf thicknesses with helical tomotherapy and RapidArc for prostate and head and neck tumors.* Strahlenther Onkol (186): 502-10, 2010

35. Jemal A, Murray T, Ward E et al.: *Cancer statistics, 2005*. CA CANCER J Clin 55(1): 10-30, 2005
36. Kaplan EL, Meier P.: *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc (53): 457-81, 1958
37. Kaser-Hotz B, Kandel B: *Strahlentherapie*. In: Suter/Kohn (Hrsg.): *Praktikum der Hundeklinik*. Paul Parey Verlag, 10. Aufl., 1115-1118, 2006
38. Koivunen P, Rantala N, Hyrynkangas K, Jokinen K, Alho OP: *Incidence and survival in patients with pharyngeal cancer in northern Finland*. Eur Arch Otorhinolaryngol (10), 543-546, 2002
39. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S: *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14(2): 467-475, 2005
40. Lee WR, Berkey B, Marcial V et al., *Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: A secondary analysis of RTOG 85-27*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (42): 1069-75, 1998
41. Lippert B, Beck W: *Platin-Komplexe in der Krebstherapie*, Chemie in unserer Zeit, 17. Jahrg. Nr. 6, 190-199, 1983
42. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, 458ff., 2010
43. Maier H, Sennewald E, Heller GF, Weidauer H: *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg (2), 168-173, 1994
44. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ et al.: *Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck*. Clin Med Res (4): 200-8, 2006
45. Mignogna MD, Fedele S, Lo RL, Ruoppo E, Lo ML: *Costs and effectiveness in the care of patients with oral and pharyngeal cancer: analysis of a paradox*. Eur J Cancer Prev (3): 205-208, 2002
46. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EM, Hamilton JW, Jones AS: *Mucosal melanoma of the head and neck*. Clin Otolaryngol Allied Sci 23(2): 107-116, 1998
47. Newcomb PA, Carbone PP: *The health consequences of smoking*. Cancer Med Clin North Am (2): 305-331, 1992

48. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, Amichetti M, Signor M, Taino R, Squadrelli M, Colombo A, Ardizzoia A, Ponticelli P, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Atzeni G, Gava A, Flann M, Marsoni S: *Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial* Int J Radiat Oncol Biol Phys (1), 78-92, 2003
49. Ott I, Gust R: *Medizinische Chemie der Platinkomplexe: Besonderheiten anorganischer Zytostatika*. Pharmazie in unserer Zeit 35(2): 124–133, 2006
50. Pegnion JP, Bourhis J, Domenge C et al.: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on Head and Neck Cancer*. Lancet (355): 949-955, 2000
51. Pericot J, Escriba JM, Valdes A, Biosca MJ, Monner A, Castellsague X, Galiana R, Piulachs P, Escutia E, Mari A: *Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*, J Craniomaxillofac Surg (1), 49-55, 2000
52. Pless M, *Bedeutung der Chemotherapie in der kurativen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren*. Springer-Verlag, HNO (48): 873-878, 2000
53. Rawari AN, Haffty BG, Wilson LD et al.: *Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials*, Cancer J (12): 123-129, 2006
54. Rhomberg W, Dunst J: *Radiosensitizer*. In: H. J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (Hrsg.): *Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*. Springer: 619, 2005
55. Rinninger F, Greten H, Greten T, Thieme Verlag Stuttgart, *Innere Medizin*, 959-960, 2010
56. Rixe O, Fojo T: *Is cell death a critical end point for anticancer therapies or is cytostasis sufficient?* Clin Cancer Res. 15;13(24): 7280-7, 2007
57. Rudoltz MS, Perkins RS, Luthmann RW, Fracke TD, Green TM, Moye L, Wludyka P, Choi YK, Ackerman SN: *High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx*, Laryngoscope (12): 1967-1973, 1999

58. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S: *Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis* *Anticancer, Res* (6B): 4779-4786, 1998
59. Selby BP, Walter S, Sakas G, Stilla U: *Automatic Geometry Calibration of X-Ray Equipment for Image Guided Radiotherapy*, Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) Proceedings. Jacksonville (47), 119, 2008
60. Semrau R, Fietkau R, Werner JA, Mueller RP: *Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome*. *Onkologe* 13: 165-173, 2007
61. Shopland DR, Pechacek TF, Cullen JW: *Toward a tobacco-free society*. *Semin Oncol* 17(4): 402-412, 1990
62. Skipper H.: *Data and analysis having to do with the influence of dose intensity and duration of treatment on lethal toxicity and the therapeutic response of experimental neoplasms*. Birmingham, AL: Southern Research Institute, Booklet 5; 1986
63. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP: *Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (5): 1161-1171, 2001
64. Stock M, Dörr W, Stromberger C et al.: *Investigations on parotid gland recovery after IMRT in head and neck tumor patients*. *Strahlenther Onkol* (186): 665-71, 2010
65. Tribius S, Kronemann S, Kilic Y et al.: *Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Strahlenther Onkol* (185): 675-81, 2009
66. Trotti A, Byhardt R, Stetz J et al.: *Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (47):13-47, 2000
67. Van den Brekel MW, Bindels EM, Balm AJ: *Prognostic factors in head and neck cancer*, *Eur J Cancer* (8): 1041-1043, 2002

68. Verger, E., Salameró M, Conill C: *Can Karnofsky Performance Status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale and vice-versa*. European Journal of Cancer 28A(8-9): 1328-1330, 1992
69. Voigt W, Dietrich A, Schmoll HJ: *Cisplatin und seine Analoga*. Pharmazie in unserer Zeit 35(2): 134–143, 2006
70. Wannemacher M, Debus J, Wenz F: *Strahlentherapie*, Springer Verlag; 206ff., 2006
71. Weissberg JB, Son YH, Papac RJ et al.: *Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Phys (17): 3-9, 1998
72. Whitmore I, *Terminologia Anatomica - International Anatomical Terminology*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1998
73. Wong SJ, Harari PM, Garden AS et al.: *Longitudinal oncology registry of head and neck carcinomas (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States*. Cancer (117): 1679-86; 2011
74. Zwicker F, Hauswald H, Nill S, et al.: *New multileaf collimator with a leaf width of 5 mm improves plan quality compared to 10 mm in step-and-shoot IMRT of HNC using integrated boost procedure*. Strahlenther Onkol: (186): 334-43, 2010

## 7 Danksagung

Ich danke in erster Linie Herrn PD Dr. Dr. Samer Hakim für die stets geduldige, schnelle und professionelle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt meiner Familie, die mir oft genug Freiräume schaffte, um an dieser Dissertation zu arbeiten.

Besonderer Dank geht an Prof. Dr. Dirk Rades (Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Lübeck) und Frau Evelyn Engel, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Sieg, der mich als Chefarzt der Klinik sowohl fachlich, als auch menschlich geprägt hat. Neben der Wertschätzung seiner fachlichen Kompetenz waren stets auch sehr nette persönliche Worte möglich.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKSH Campus Lübeck, die mich auf meinem Ausbildungsweg begleitet haben. Die Zeit der Ausbildung wird mir stets als angenehm in Erinnerung bleiben – nicht zuletzt durch den netten Umgang miteinander.

Ich danke der Klinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde des UKSH Campus Lübeck für die unkomplizierte Bereitstellung der HNO-ärztlichen Patientendaten.

## **8 Publikationen und Vorträge**

Ulbricht T, Klinger MHF: Bactericidal effects of stimulated human blood platelets on Gram-negative bacteriae. Vortrag auf dem 10. Treffen der Ostsee-Anatomen, Kiel, 16.6.2000; Ann Anat 183:187, 2000

Klinger MHF, Ulbricht T: Participation of Human Blood Platelets in Antimicrobial Host Defense. Transf Med Hemother 30: 57-62, 2003

Ulbricht T: Mikrobiozide Eigenschaften aktivierter humaner Blutplättchen, Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde (Dr. med.), Universität zu Lübeck, 2010

Rades D, Ulbricht T, Hakim SG, Schild SE: Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity. Strahlenther Onkol 188:42–48, 2012