

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie -
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Willich -

**Auswirkungen des Hämoglobin-Spiegels auf die lokale
Tumorkontrolle und das Überleben bei Patienten mit
Kopf-Hals-Tumoren**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Stefan-Bodo Müller

aus Rheda-Wiedenbrück

2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. N. Willich

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. U. Joos

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 2004

*Meiner Mutter und dem
Andenken meines Vaters*

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Willich -
Referent: Univ.-Prof. Dr. N. Willich
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Joos

Zusammenfassung

Auswirkungen des Hämoglobin-Spiegels auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Müller, Stefan-Bodo

Bereits seit längerem ist bekannt, dass die Oxygenierung des Tumorgewebes dessen Sensibilität gegenüber einer Strahlentherapie beeinflusst. Zahlreiche Autoren haben in diesem Zusammenhang den Einfluss des Hämoglobinwertes während einer Radiotherapie auf die Prognose der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht und festgestellt, dass anämische Patienten im Vergleich zu denen mit höheren Hämoglobinwerten eine schlechtere Prognose haben.

Um diesen Zusammenhang an eigenen Daten zu untersuchen, wurde retrospektiv der Hämoglobinwert bei einem Kollektiv von 109 Patienten mit Larynxkarzinomen analysiert, welche sich einer Strahlentherapie unterzogen. Im Rahmen einer multizentrischen doppelblinden Studie wurde ferner an 28 Patienten bei einer vorliegenden Anämie der Einfluss einer Korrektur durch Gabe von rHuEPO auf die Wirksamkeit einer Strahlentherapie prospektiv geprüft.

Im retrospektiv ausgewerteten Patientenkollektiv zeigt sich in der univariaten Analyse, dass das Vorliegen einer Anämie ein signifikanter negativer prognostischer Faktor im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben ($p=0,0001$), das lokal progressfreie Überleben ($p=0,0047$) und krankheitsfreie Überleben ($p=0,0077$) zu sein scheint. In der multivariaten Analyse ist der prätherapeutische Hämoglobinspiegel neben dem TN-Stadium und dem Resektionstatus ein unabhängiger prognostischer Faktor.

In der prospektiven Untersuchung wird bei 17 Patienten eine Korrektur der vorliegenden Anämie erreicht. Es ergibt sich statistisch kein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Tumorkontrolle ($p=0,7110$) oder des krankheitsfreien Überlebens ($p=0,9657$). Wie zu erwarten, lässt sich der in der Literatur beschriebene und in unserem retrospektiv analysierten Patientenkollektiv gezeigte prognostische Wert des Hämoglobinspiegels hier nicht nachweisen. Eine endgültige Aussage kann aber noch nicht gemacht werden. Hier müssen zunächst die Ergebnisse der Gesamtstudie nach Entblindung abgewartet werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 2004

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
	1. Zielsetzung der Arbeit.....	1
	2. Maligne Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich.....	2
	2.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	2
	2.2 Klinische Anatomie	3
	2.3 Neoplasien des Larynx.....	4
	2.4 TN klinische Klassifikation der Larynx-Tumoren.....	5
	2.5 Allgemeine Therapierichtlinien	7
	3. Strahlentherapie	8
	3.1 Geschichte der Strahlentherapie	8
	3.2 Biologische und physikalische Grundlagen.....	9
	3.3 Perkutane Strahlentherapie	11
	4. Tumoroxygenierung in der Strahlentherapie	12
	5. Anämie bei Tumorerkrankungen	17
	5.1 Tumorassoziierte Anämie	18
	5.2 Therapieinduzierte Anämie.....	19
	5.3 Anämie und Lebensqualität	20
	6. Eisenstoffwechsel	20
	7. Therapieansätze bei Anämien	22
	7.1 Bedeutung von Bluttransfusionen bei Tumorpatienten	23
	7.2 Gabe von rekombinantem humanen Erythropoietin.....	24
	7.3 Behebung eines Eisenmangels.....	28
	8. Klinische Studien zur Modifikation der Tumorhypoxie.....	28
	9. Fragestellung.....	30
II	Material und Methoden	31
	1. Statistik.....	31
	1.1 Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensraten.....	31
	1.2 Logrank-Test.....	32
	1.3 Regressionsanalyse nach Cox	33
	1.4 Statistische Kennwerte.....	34

1.5	Begriffsdefinition.....	35
2.	Retrospektive Analyse.....	36
2.1	Datenerhebung.....	36
2.2	Definition des Patientenkollektivs.....	37
2.3	Patientengut mit untersuchten Parametern.....	37
2.4	Hämoglobinwerte.....	41
3.	Prospektive Analyse.....	43
3.1	Definition des Patientenkollektivs.....	43
3.2	Design der Studie.....	44
3.3	Patientengut mit untersuchten Parametern.....	48
III	Ergebnisse.....	51
1.	Retrospektive Analyse.....	51
1.1	Remissionsraten.....	51
1.2	Hämoglobinwerte in Relation zum Erkrankungsstadium.....	52
1.3	Univariate Analyse.....	53
1.4	Multivariate Analyse.....	61
2.	Prospektive Analyse.....	64
2.1	Remissionsraten.....	64
2.2	Nebenwirkungen.....	64
2.3	Univariate Analyse.....	65
IV	Diskussion.....	73
1.	Einfluss des Hämoglobinspiegels.....	73
1.1	Analyse der retrospektiven Daten.....	73
1.2	Analyse der prospektiven Daten.....	75
2.	Analyse zusätzlicher Faktoren.....	78
2.1	Tumorspezifische Faktoren.....	78
2.2	Resektionsgrad.....	79
3.	Wann und wie sollte eine Anämie behandelt werden?.....	79
4.	Kosten, Nutzen und Perspektiven.....	80
V	Literaturverzeichnis.....	83
VI	Anhang.....	91
1.	Danksagung.....	91

2. Lebenslauf	92
3. Erklärung	94

I Einleitung

1. Zielsetzung der Arbeit

Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen belegen, dass hypoxische klonogene Tumorzellen einen wesentlichen Resistenzmechanismus für nicht-chirurgische Therapieformen darstellen. Dies steht oft in Zusammenhang mit dem klinischen Bild einer Anämie. Die Prävalenz der Anämie bei Tumorpatienten beträgt bis zu 60% [49]. Anämische Tumorpatienten erleiden infolge der verminderten Hämoglobinkonzentration pathomorphologische Veränderungen an zahlreichen Organen, wobei das kardiovaskuläre System besonders betroffen ist. Aktuellen Untersuchungen zufolge hat die Anämie auch Auswirkungen auf das Tumorgewebe in Form einer verminderten Oxygenierung, die zu einer vermehrten Ausprägung therapieresistenter Zellen führt. Dieses kann mit einer verminderten Kurabilität im Rahmen einer Strahlentherapie und bestimmten Chemotherapien einhergehen. In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine schlechte Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist. Beobachtet wurde dies bei Zervixkarzinomen [73] und Blasen Tumoren [31], insbesondere aber auch bei HNO-Tumoren [60]. In multivariaten Analysen war neben dem T- und dem N-Stadium nur der Hämoglobin-Wert ein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor [32].

Zahlreiche klinische Studien mit Modulatoren der Tumorphoxie führten zu einer Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens. Trotz dieser positiven Befunde werden Hypoxie-Modulatoren in der klinischen Routine aber kaum eingesetzt.

Eine Gewebshypoxie ist aufgrund eingeschränkter Blutversorgung und Anämie klinisch häufig zu erwarten und kann entscheidend die Radiokurabilität beeinflussen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an einem retrospektiv untersuchten Patientenkollektiv den Einfluss des Hämoglobinswertes auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Überleben zu untersuchen. Weiterhin werden prospektive Ergebnisse eines zweiten Patientenkollektives berichtet, welches als Teilkollektiv einer multizentrischen Studie

zur Evaluierung der Bedeutung des Hämoglobinwertes an unserer Klinik behandelt wurde.

2. Maligne Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Maligne Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich, ausgenommen intrakranielle Tumoren und Hauttumoren, stellen ca. 5% aller bösartigen Tumoren beim Mann und etwa 1-2% bei der Frau dar [71]. Diese Tumoren werden bevorzugt bei Menschen im höheren Lebensalter diagnostiziert, das Altersmaximum liegt bei 60 Jahren. Tumoren im Kopf-Hals-Bereich treten nicht selten zeitgleich mit Tumoren der Atemwege und der Speiseröhre auf.

In Europa werden etwa 50.000 neue Erkrankungen jährlich diagnostiziert, wobei regionale Schwankungen zu berücksichtigen sind. Ätiologisch sind für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren Tabakkonsum und übermäßiger Alkoholgenuss zu nennen [75]. Zigarettenrauch wirkt sich insbesondere im Hypopharynx und Larynxbereich krebsfördernd aus. Mangelnde Mundhygiene steigert ebenfalls das Risiko. Daneben spielt auch die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen (Asbest, Chromate, Benzol, Nickel, aromatische Kohlenwasserstoffe) eine Rolle.

Weniger als ein Drittel der Erkrankungen werden in Frühstadien erkannt und können durch Operation und / oder Strahlentherapie geheilt werden. Etwa 60% der Patienten haben eine intermediär oder lokal fortgeschrittene Erkrankung. Ein Fünftel bis zur Hälfte der Patienten entwickelt ein Rezidiv und über 50% dieser Patienten versterben an der Erkrankung, in der Regel am unbeherrschbaren lokalen Tumorwachstum, selten an Fernmetastasen [41, 83]. Die Radiotherapie nimmt im Behandlungskonzept dieser Tumorentität einen wesentlichen Stellenwert ein. Die Strahlentherapie kann primär kurativ bei inoperablen Tumoren, als adjuvante postoperative Maßnahme oder palliativ eingesetzt werden. Die alleinige Operation führt nur in frühen Stadien (T1 N0) zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Bei operablen Tumoren sollte ein kombiniertes Vorgehen gewählt werden. Hier sollte ab einem Stadium T2 oder positiven Lymphknoten postoperativ bestrahlt werden.

Die übliche Fraktionierung beträgt zwischen 1,8-2,0 Gy pro Fraktion bei einer Wochendosis von 9-10 Gy. Bei der postoperativen adjuvanten Therapie ist bei einer R0-Resektion eine Dosis von 60 Gy ausreichend, bei einer R1/2-Resektion sollte die Dosis auf 66-70 Gy erhöht werden. Lymphknotenmetastasen werden mit der gleichen Dosis bestrahlt, bei nicht befallenen Lymphknotenregionen sind 50-60 Gy ausreichend.

2.2 Klinische Anatomie

Der Rachenraum besteht aus drei untereinander liegenden, jeweils nach vorne offenen Etagen, dem Nasopharynx, dem Oropharynx und dem Hypopharynx. Der Schleimhautmuskelschlauch des Pharynx reicht von der Schädelbasis bis etwa auf Höhe des 6. Halswirbels. Die Schleimhaut trägt im Nasopharynx Flimmerepithel, im Oro- und Hypopharynx nicht verhornendes Plattenepithel.

Der *Nasopharynx* (Epipharynx, Nasenrachen) ist nach vorn über die Choanen zur Nase geöffnet. Die vordere untere Wand besteht aus der Rückseite des weichen Gaumens. Das Dach wird von einem Teil der Schädelbasis, der unteren Fläche des Keilbeinkörpers, gebildet. Am Rachendach und an der hinteren oberen Pharynxwand sitzt (bei Kindern) die Rachenmandel. Seitlich findet sich die Tubenöffnung.

Der *Oropharynx* (Mesopharynx, Mundrachen) reicht von der Uvula bis zum Rand der Epiglottis. Er öffnet sich nach vorn über den Isthmus faucium zur Mundhöhle. In ihm liegt zwischen den Gaumenbögen die Gaumenmandel. Der vordere und hintere Gaumenbogen laufen oben im spitzen Winkel zusammen und bilden dort die Fossa supratonsillaris. Zungengrund und die Valleculae epiglotticae gehören zum Oropharynx.

Der *Hypopharynx* (Laryngopharynx, Kehlrachen) umfasst den Raum von der Epiglottis bis herab zur Ringknorpelhinterfläche und geht dort in den Ösophagus über. Er steht mit dem Kehlkopfeingang in offener Verbindung. Der Hypopharynx ist durch den davor liegenden Kehlkopfeingang in Ruhe nur spaltförmig ausgebildet mit zwei seitlichen Schleimhautfalten, den Recessus piriformes [5].

Dem Rachenraum schließt sich der *Larynx* an. Er gehört zu den Atmungsorganen. Er beteiligt sich am Verschluss der oberen Luftwege und dient der Stimmbildung. Der Kehlkopf besteht aus einem Knorpelskelett, dessen Einzelteile durch Gelenke miteinander verbunden sind und durch Muskeln gegeneinander bewegt werden können

sowie Bindegewebsstrukturen, die u.a. Grundlage für die der Tonerzeugung dienenden Stimmlippen sind.

Der Larynx wird in drei horizontale Etagen eingeteilt. Der *supraglottische Raum* (Vestibulum laryngis) reicht vom Kehlkopfeingang bis zu den Taschenfalten. Der *glottische Raum* liegt zwischen den Stimmlippen. Der *subglottische Raum* reicht unterhalb der Stimmlippe bis zum unteren Rand des Ringknorpels.

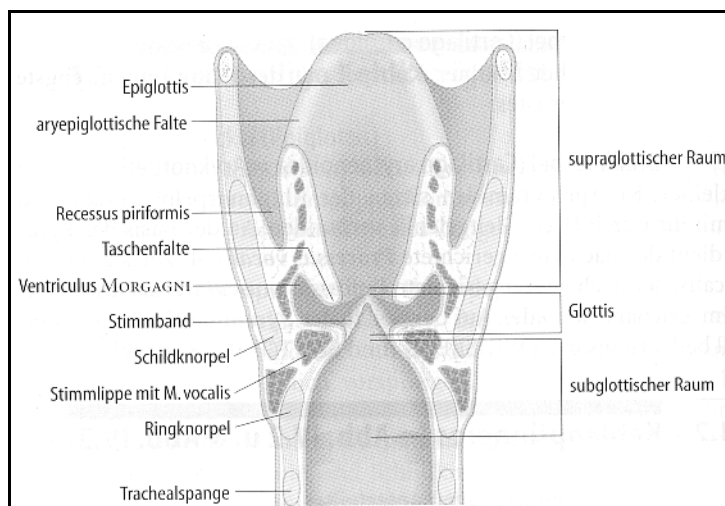


Abbildung 1: Kehlkopfinneres (von hinten)

2.3 Neoplasien des Larynx

Von allen malignen Neoplasien sind ca. 1-2% im Larynx lokalisiert [25]. Es handelt sich damit um die häufigsten Tumoren im HNO Bereich (40-50%), obwohl die Inzidenz der Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinome zugenommen hat [41]. Bei Bevorzugung des männlichen Geschlechts (männlich : weiblich = 6 : 1) liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Mit über 95% bilden die Plattenepithelkarzinome den Hauptteil der Neoplasien, seltener sind Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome und Sarkome. Als klassisches Symptom tritt häufig zunächst chronische Heiserkeit auf. Zusätzlich treten später oft Räuspern, eine veränderte Stimmlage, Hämoptysen und Schmerzen hinzu. In späteren Stadien können Luftnot und zervikale Lymphknotenschwellungen auftreten.

Die Diagnose wird über die indirekte oder direkte Laryngoskopie und Probeexzision gestellt. Computer- und Kernspintomogramme ergeben das Ausmaß der Tumordinfiltration und der Metastasierung zur Festlegung des Stadiums.

Morphologisch handelt es sich bei Karzinomen in 10-15% um Epiglottistumoren, 60-70% sind Glottiskarzinome (Stimmbandtumoren), die restlichen Tumoren sind subglottisch lokalisiert. Die Glottiskarzinome wachsen zunächst in die Richtung der vorderen und hinteren Kommissur und gehen später in supra- bzw. subglottisches Wachstum über, wobei Knorpel- und Muskelstrukturen infiltriert werden können.

Durch die Lokalisation erklärt sich die unterschiedliche Metastasierungstendenz. Auf der Stimmlippe lokalisierte Karzinome metastasieren nur in weniger als 5% aufgrund der fehlenden Lymphkapillaren in diesem Bereich. Supraglottische Karzinome sind hingegen bei Diagnosestellung bereits in 55% der Fälle lymphogen metastasiert.

Das *Stimmlippenkarzinom* hat eine relativ günstige Prognose, da hier Heiserkeit häufig früh auftritt und somit ein zeitiger Behandlungsbeginn möglich ist.

Die Prognose beim *supraglottischen Karzinom* ist insgesamt schlechter, da Heiserkeit erst bei Übergreifen des Tumors auf das Stimmband auftritt. Zusätzlich neigen sie zur Ausbreitung in den Zungengrund und den Pharynx.

Eine Laryngektomie ist meist beim *subglottischen Karzinom* erforderlich. Eine Teilresektion ist hier nicht möglich. Der Tumor bricht früh in den Knorpel ein und metastasiert in die prä- und paratrachealen Lymphknoten.

2.4 TN klinische Klassifikation der Larynx-Tumoren

Die Einteilung erfolgt gemäß der Klassifikation nach UICC 1997 [80].

2.4.1 T - Primärtumor

Supraglottis

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis beschränkt, mit normaler Stimmbandbeweglichkeit
- T2 Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis, ohne Fixation des Larynx
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation und / oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks oder des präepiglottischen Gewebes
- T4 Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und / oder breitet sich in die Weichteile des Halses, die Schilddrüse und / oder den Ösophagus aus

Glottis

- T1 Tumor auf Stimmband (Stimmbänder) begrenzt, kann dabei auch vordere oder hintere Kommissur befallen, mit normaler Beweglichkeit
- T1a Tumor auf ein Stimmband begrenzt
- T1b Tumorbefall beider Stimmbänder
- T2 Tumor breitet sich auf Supraglottis und / oder Subglottis aus und / oder Tumor mit eingeschränkter Stimmbandbeweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation
- T4 Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und / oder breitet sich auf Gewebe jenseits des Larynx, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Pharynx, aus

Subglottis

- T1 Tumor auf Subglottis begrenzt
- T2 Tumor breitet sich auf ein Stimmband oder beide Stimmbänder aus, diese(s) mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmbandfixation
- T4 Tumor infiltriert durch Ring- oder Schildknorpel und / oder breitet sich auf andere Gewebe außerhalb des Larynx, z.B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Ösophagus, aus

2.4.2 N - Regionäre Lymphknoten**Alle Bezirke**

- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten ipsilateral, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2a Metastase in solitärem, ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen, ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

2.4.3 Stadieneinteilung

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
	T3	N0	M0
IV A	T4	N0-1	M0
	jedes T	N2	M0
IV B	jedes T	N3	M0
IV C	jedes T	jedes N	M1

2.5 Allgemeine Therapierichtlinien

Insgesamt kommen drei klassische Behandlungskonzepte zur Anwendung, die entweder einzeln oder in Kombination eingesetzt werden:

1. chirurgische
2. zytostatische
3. strahlentherapeutische Behandlung

Die Wahl der Therapieoptionen hängt von der Ausdehnung der Tumorerkrankung, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten und der Art des Tumors ab. Ziel einer kurativen Behandlung ist es, eine Tumorfreiheit zu erzielen und ein Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern.

2.5.1 Chirurgie

Die chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Tumoren war lange Zeit vom Prinzip der Blockoperation, d.h. der kontinuierlichen Behandlung von Primärtumor und Lymphabflussgebiet geprägt. In den 70er Jahren konnte allerdings gezeigt werden, dass eine diskontinuierliche Therapie onkologisch gleichwertig und mit einem höheren Maß an Funktionserhaltung und geringerer ästhetischer Beeinträchtigung des Patienten durchgeführt werden kann [69]. Die heutige funktionelle Chirurgie ist eingebettet in ein

multimodales Behandlungskonzept. Die alleinige Operation ist nur im Stadium I ausreichend und führt zu guten Ergebnissen. Allerdings können kleine Tumoren (T1) im Bereich des Larynx mit denselben guten Ergebnissen, wie sie bei Operationen erzielt werden, primär bestrahlt werden. Bei höheren Tumorstadien empfiehlt es sich der Operation den Vorzug zu geben und anschließend eine postoperative Bestrahlung durchzuführen. Die Tumorkontrollrate nimmt mit steigender Tumorgröße und zunehmender Lymphknotenmetastasierung ab.

Beim Larynxkarzinom kann bei streng halbseitigem Befund eine Hemilaryngektomie angestrebt werden. Sonst erfolgt die Laryngektomie (=Totalexstirpation). Das Lymphabflussgebiet wird im Sinne einer radikalen bzw. funktionellen Neck dissection behandelt.

Beim Stimmlippenkarzinom wird bei kleinen Tumoren die endolaryngeale Laseroperation durchgeführt. T1-Tumoren können durch eine alleinige Bestrahlung unter Erhaltung der Stimmfunktion in 85% der Fälle langfristig geheilt werden.

2.5.2 Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie wird bei der Behandlung von HNO-Tumoren nur in der Palliativtherapie und bei Rezidiven eingesetzt. Zusätzlich wird sie in Kombination mit der Strahlentherapie bei lokaler oder allgemeiner Inoperabilität angewendet. Nach Abschluss einer solchen Behandlung kann eine Operation von eventuellen Tumorresten diskutiert werden.

Es werden zytotoxische Substanzen wie 5-Fluoruracil oder Cisplatin eingesetzt. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, Chemotherapeutika zu geben, die einen radiosensibilisierenden Effekt haben. Häufig erfolgt eine Kombinationstherapie mit Medikamenten, die synergistisch oder additiv wirken.

3. Strahlentherapie

3.1 Geschichte der Strahlentherapie

Die Geschichte der Radiologie nimmt ihren Anfang mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Konrad Röntgen im Jahre 1895. Im darauffolgenden Jahr entdeckte Becquerel die Radioaktivität von Uranerzen. Die radioaktiven Eigenschaften der

Strahlen wurden von Marie Curie nachgewiesen, der es 1898 gelang, Radium zu isolieren. Die Besonderheiten dieser Strahlungsarten, ihre Fähigkeiten zur Ionisation, wurden bald nach ihrer Entdeckung u.a. für medizinische Zwecke genutzt und weiterentwickelt. Neben immer leistungsstärkeren Röntgentherapieanlagen kamen in der Therapie ab den 40er Jahren auch Teilchenbeschleuniger zum Einsatz. Das Prinzip des Linearbeschleunigers (Linac) geht auf WIDEROE zurück. Es nutzt zur Beschleunigung der Elektronen das elektrische Feld, das zwischen einer Reihe von Ringkondensatoren durch ein hochfrequentes Wechselfeld aufgebaut wird. Die größte Verbreitung fand zunächst jedoch die Gammastrahlung (Telegammatherapie), die beim Zerfall radioaktiver Isotope entsteht. Das erste Gerät dieser Art mit ^{60}Co als Energiequelle wurde 1951 in Kanada in Betrieb genommen.

3.2 Biologische und physikalische Grundlagen

Das Tumorwachstum folgt der sogenannten Gombertz-Kurve. Diese beschreibt das Wachstumsverhalten von Tumoren. Liegt hier zunächst bei kleineren Tumoren ein exponentielles Wachstum vor, so verlangsamt sich dieses mit zunehmender Tumorgroße infolge des Zelltodes der Zellzuwachs schließlich. Die Tumorverdopplungszeit ist jeweils länger als der Mitosezyklus seiner Einzelzellen, da sich diese nie alle gemeinsam im Wachstumszyklus befinden, sondern einige auch in der Ruhephase (G_0 -Phase). Die Strahlentherapie versucht den Tumor mit einer Dosis zu vernichten, die unterhalb der Toleranzgrenze des gesunden Gewebes liegt. Dieses soll möglichst nicht oder nur mit geringer Wahrscheinlichkeit geschädigt werden [72].

Die Wahrscheinlichkeit der Tumorkontrolle hängt von der initialer Anzahl an Tumorzellen, der Strahlendosis und dem Anteil der überlebenden Zellen nach Bestrahlung ab. Um einen Tumor mit einer Einzeldosis abzutöten, wäre diese so hoch, dass gesundes Gewebe erheblich geschädigt würde. Daher werden die Dosen fraktioniert verabreicht, um über Reparaturvorgänge eine Erholung des gesunden Gewebes zu ermöglichen.

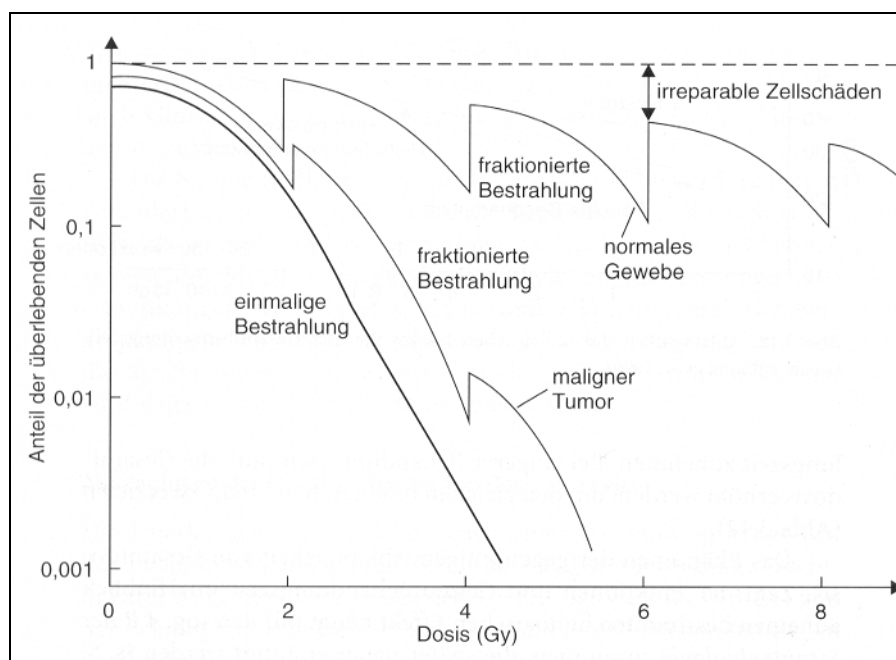


Abbildung 2: Prinzip der Dosisfraktionierung. Aus: Richter, Grundlagen der Strahlentherapie [68]

Die energiereichen Strahlen werden im gesunden und kranken Gewebe absorbiert. Es kommt zur Ionisation und Molekülanregung, welche entweder Primärschäden am Molekül verursachen oder durch Radikalbildung weitere Schäden bedingen. Die Folge sind biochemische Veränderungen an den organischen Molekülen. Bei der indirekten Strahlenwirkung werden die organischen Moleküle über die Bildung von Radikalen ionisiert und verändert. Dies ist bei in Wasser gelösten Biomolekülen besonders ausgeprägt, findet aber auch in trockenen Substanzen statt. Nach Exposition mit locker ionisierender Strahlung rechnet man mit 1/3 direkter und 2/3 indirekter Strahlenwirkung. Je höher die Dosis, desto mehr Treffer werden gesetzt.

Die Energieübertragung kann in 4 Phasen eingeteilt werden:

- *Die physikalische Phase*

Der Primärvorgang ist die Dosisabsorption. Sie bewirkt Ionisationen, Molekülanregungen und Wärme. Die Energieaufnahme erfolgt im Molekül selbst oder dessen Umgebung, meist im Wasser.

- *Die physikalisch-chemische Phase*

Die Energieabsorption kann entweder Primärschäden am Molekül (direkte Strahlen

wirkung) oder die Bildung von Radikalen bewirken. Diese Radikale schädigen ihrerseits das Molekül (indirekte Strahlenwirkung).

- *Die biochemische Phase*

Sie umfasst eine Vielzahl chemischer und biochemischer Folgeprozesse:

Oxidationen, Reduktionen, Decarboxylierungen, Hydroxlierungen, etc. Die Folgen sind Veränderungen am organischen Molekül.

- *Die biologische Phase*

Hier machen sich die Auswirkungen der einzelnen physikalischen und chemischen Prozesse morphologisch sichtbar und an den Vitalfunktionen des Organismus durch Ausfälle bemerkbar. Zu beobachten sind Stoffwechselveränderungen, Mutationen, Apoptose, Kanzerogenese, Tod des Organismus. Diese Effekte können innerhalb von Sekunden eintreten, aber auch Minuten, Tage oder Jahre dauern.

3.3 Perkutane Strahlentherapie

Ionisierende Strahlung unterteilt sich in Korpuskularstrahlung und in die elektromagnetische Wellenstrahlung (Photonen- oder Quantenstrahlung, ungeladen). Zur ersteren zählt man Elektronen, Neutronen und α -Strahlen. Sie sind bewegte Teilchen, die geladen (z.B. e^- , β^- , α -Strahlen) oder ungeladen (z.B. Neutronenstrahlung) sein können.

Zur Photonenstrahlung zählen die γ -Strahlung (z.B. ^{60}Co) und Röntgenstrahlung. Photonen sind Lichtquanten, die den kleinsten Energiebetrag darstellen, der in der elektromagnetischen Welle transportiert wird.

3.3.1 Telegammatherapie

Bei der Telegammatherapie wird die Gammastrahlung (Photonen) genutzt, die beim Zerfall radioaktiver Isotope entsteht. Neben ^{137}Cs wird hierbei heute in der Hauptsache das Nuklid ^{60}Co angewendet. Es besitzt eine Halbwertszeit von 5,3 Jahren und eine Photonenenergie von 1,17 und 1,33 MeV. Bei Bestrahlung mit Stehfeldern liegt das Dosismaximum ca. 0,5 cm unter der Haut. Bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich bewirkt dies eine ausreichend gute Tiefendosisverteilung. Gleichzeitig wird die empfindliche Basalzellschicht der Haut geschützt.

Nachteilig sind bei diesen Geräten der relativ große Quelldurchmesser und der dadurch bedingte allmähliche Dosisabfall am Feldrand (sog. Halbschatten).

3.3.2 Linearbeschleuniger

Bei Beschleunigern werden Elektronen über einen sog. Elektroneninjektor in eine Vakuumröhre eingespeist und je nach Gerätetyp in der Röhre beschleunigt. Mittels eines Stromimpulses spezieller Störspulen können die Elektronen aus ihrer Bahn gelenkt werden und durch ein Metallfenster die Vakuumröhre verlassen. Außerhalb der Beschleunigungsstrecke wird der Elektronenstrahl in einem Winkel von 90° oder 270° in Richtung Isozentrum umgelenkt.

Wird eine Photonenstrahlung gewünscht, so muss der Elektronenstrahl auf ein Target treffen, um hier eine ultraharte Röntgenbremsstrahlung zu erzeugen. Gegenüber den Telegammaeinrichtungen zeichnen sich Linearbeschleuniger durch die hohe Dosisleistung, den kleinen Bestrahlungsfokus mit entsprechend scharfer Feldbegrenzung und die Möglichkeit großer Bestrahlungsfelder aus.

Die Energien liegen bei Elektronenbestrahlung zwischen 6 und 18 MeV, bei Photonenbestrahlungen zwischen 6 und 15 MeV.

3.3.3 Brachytherapie

Neben der perkutanen Strahlentherapie werden für spezielle intracavitäre Applikationen sog. Afterloadinggeräte eingesetzt. Hier wird nach Platzierung eines sog. Applikators eine radioaktive Quelle an den gewünschten Bestrahlungsort transportiert. Als Nuklid wird z.B. ^{192}Ir verwendet. Bei Strahlentherapien im Kopf-Hals-Bereich wird dieses Verfahren hauptsächlich zur Boostung z.B. des Tracheostomas eingesetzt oder im Rahmen der Rezidivtherapie.

4. Tumoroxygenierung in der Strahlentherapie

Die Oxygenierung eines Gewebes hängt von dem zellulären Sauerstoffverbrauch und dem -angebot ab. Unter einer Hypoxie versteht man entsprechend ein Missverhältnis aus Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. Eine reduzierte Strahlenempfindlichkeit hypoxischer Gewebe ist bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beobachtet worden [74, 38]. HOLLAENDER et al. zeigten, dass man um gleiche Effekte bei hypoxischen

Zellen zu erreichen etwa zwei- bis dreifach höhere Strahlendosen einsetzen muss [37]. Dies führte zu der Einführung des Sauerstoffverstärkungsfaktors (oxygen enhancement ratio, OER) für Photonen, Neutronen und Schwerionen (s. Abbildung 4). Dieser gibt das Verhältnis zwischen der Strahlendosis bei anoxischen und aeroben Zellen an, wenn eine bestimmte Zellzahl abgetötet werden soll:

$$OER = \frac{D(\text{anoxische Zellen})}{D(\text{aerobe Zellen})}$$

Die Sauerstoffversorgung des Tumors wird durch die Anzahl und die Kapazität der Sauerstoffträger beeinflusst. Gesundes Gewebe weist hinsichtlich des Oxygenierungsstatus eine Gauß'sche Normalverteilung auf. Unter normoxischen Bedingungen liegt der Sauerstoffpartialdruck pO_2 zwischen 25 und 65 mmHg. Klinische Studien haben eindeutig gezeigt, dass die Oxygenierung innerhalb eines Tumors im Durchschnitt deutlich schlechter ist als im umgebenden Normalgewebe. Die versorgenden Tumorgefäße sind anatomisch und funktionell unreif und weisen eine maximale Dilatation auf, um den Tumor mit ausreichend Blut zu versorgen [65]. Trotzdem weisen oft erhebliche Tumorareale Sauerstoffpartialdrücke von 10 mmHg und weniger auf [81].

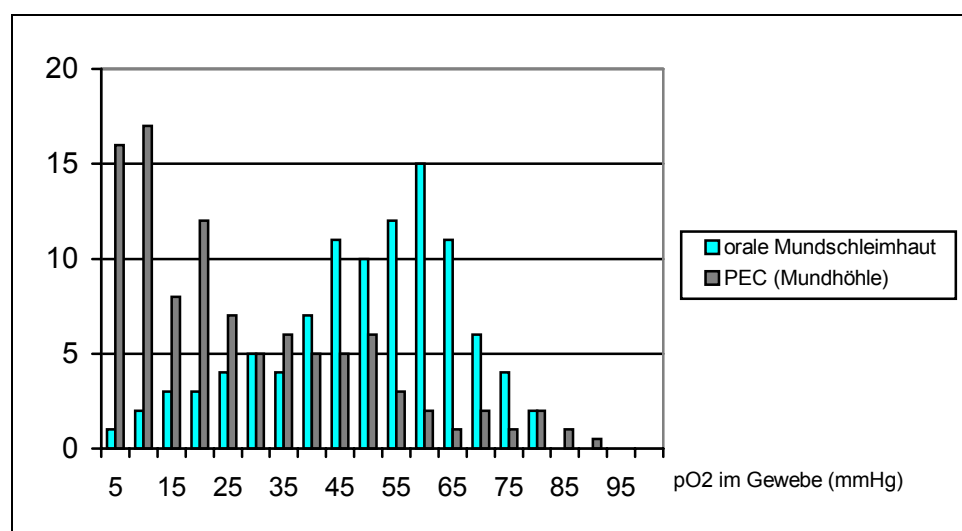


Abbildung 3: Oxygenierungsstatus menschlicher Tumore (nach Vaupel et al. [82])

Als Ursachen für das Auftreten hypoxischer Tumorareale sind morphologische und funktionelle Abnormitäten der Mikrozirkulation und verlängerte Diffusionswege zu nennen. Die Diffusionsstrecke zwischen Kapillaren und Tumorzellen ist verlängert und

das Gefäßsystem ist unfähig zu einer differenzierten Steuerung der Durchblutung, so dass sich innerhalb eines Tumorgewebes neben normoxischen Bereichen auch hypoxische Areale mit vitalen Zellen und Gebieten mit bereits nekrotischen Zellen befinden [82]. Diese O_2 -Mangelbezirke können chaotisch über das gesamte Tumoreal verteilt sein. Deshalb kommt dem Sauerstoffangebot eine große Bedeutung zu. Ein wichtiger das Sauerstoffangebot bestimmender Parameter ist auch die Hämoglobinkonzentration, so dass der Effekt durch eine bestehende Anämie noch weiter verstärkt werden kann [3]. So vergrößern sich diese Areale um ca. 1/3, wenn der Hämoglobinwert von 14,4 g/dl auf 12 g/dl absinkt [12].

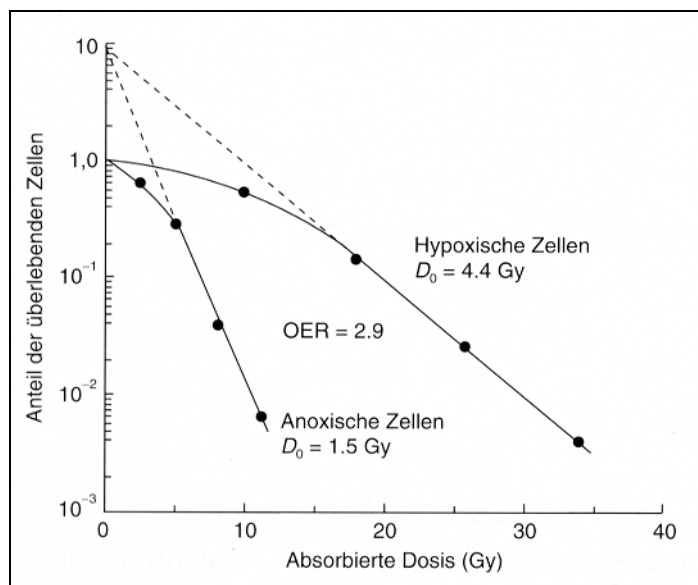


Abbildung 4: Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit von der Sauerstoffversorgung der Zellen.
(Nach Tubiana et al. 1990) [68]

Die Hauptursachen einer Hypoxie bei malignen Tumoren sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

<ul style="list-style-type: none">• arterielle Hypoxie Lungentumore oder -metastasen
<ul style="list-style-type: none">• diffusionsbedingte Hypoxie vergrößerte Diffusionsabstände chaotische Mikrozirkulation
<ul style="list-style-type: none">• zirkulatorische oder perfusionsbedingte Hypoxie zumeist transiente Hypoxie
<ul style="list-style-type: none">• anämische (funktionelle) Hypoxie Met-Hb, CO-Hb hämatologische Hypoxie, niedriger Hb

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass Sauerstoff freie Radikale fixiert, die bei der Bestrahlung von Zellen entstehen [33]. Diese Radikale können mit der DNA, der Zellmembran und anderen wichtigen Makromolekülen der Zelle interagieren und auf diese Weise den Zelltod auslösen. Bei einer Strahlenbehandlung werden zunächst die euoxischen Zellen abgetötet. Zurück bleibt eine hypoxische Zellfraktion, die zunächst strahlenresistenter ist. Im Verlauf nimmt der Anteil der hypoxischen Zellfraktion wieder ab. Dieser Prozess beginnt kurz nach der Bestrahlung und innerhalb von 12-24 Stunden entspricht der Anteil wieder einem Wert, der mit der Fraktion vor der Bestrahlung vergleichbar ist. Dieser erstmals 1968 von THOMLINSON beschriebene Vorgang wird als Reoxygenierung bezeichnet. Als Ursachen werden u.a. eine Verringerung der Interkapillardistanz durch Schrumpfung des Tumors, eine Verbesserung der Mikrozirkulation, eine Öffnung temporär verschlossener Gefäße und eine Migration anoxischer Zellen in oxische Tumorareale diskutiert.

Die Tumorphypoxie ist jedoch nicht nur für den Erfolg einer Strahlentherapie relevant. Hypoxische Tumorzellen können auch resistent gegen Zytostatika sein, wobei dies nicht allein auf den Sauerstoffmangel zurückzuführen ist, sondern auch auf den Umstand, dass hypoxische Zellen nicht proliferieren und daher nicht auf Chemotherapeutika ansprechen.

Ein weiterer Aspekt der Hypoxie ist darin zu sehen, dass die Expression von bestimmten Genen gefördert wird (c-jun, VEGF, p53). Eine Hypoxie kann die genetische Instabilität von Tumorzellen verstärken. GRAEBER et al. stellten die Hypothese auf, dass die Hypoxie einen physiologischen Selektionsdruck ausübt. Dies führt zu Zellklonen mit vermindertem apoptotischen Potential [30] oder resistenteren Zellen [70]. Durch eine unzureichende Tumoroxygenierung wurde eine erhöhte Mutationsrate im p53-Gen und eine Selektion dieser p53-defekten, apoptoseresistenten Zellen beobachtet. Hieraus resultiert eine erhöhte Resistenz gegenüber einer Strahlen- oder Chemotherapie. Die Therapieeffektivität und Heilungschance ist somit vermindert. Eine weitere wesentliche Konsequenz der intratumoralen Hypoxie ist die Stimulation der Angiogenese. Nach der Hypothese von FOLKMAN wachsen Tumoren relativ schnell bis zu einer Größe von 1 mm [23]. Danach verlangsamt sich das Wachstum, da sich der Tumor nun sein eigenes Gefäßsystem aufbauen muss, bevor er weiterwachsen kann. Dies geschieht, indem angiogenetische Zytokine ausgeschüttet werden, wobei hier in erster Linie VEGF zu nennen wäre. Die Zytokine bewirken die Proliferation von Endothelzellen und ihre Migration zum Tumor als Voraussetzung für das weitere Tumorstadium und eine mögliche Fernmetastasierung.

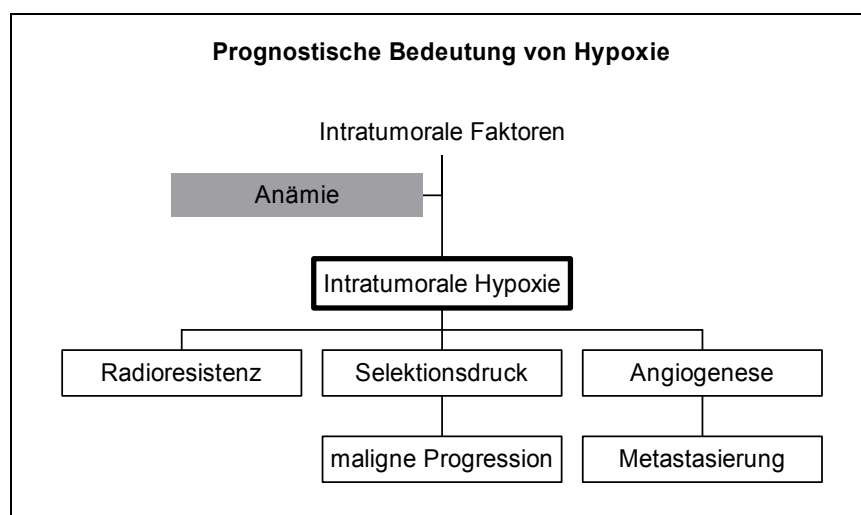


Abbildung 5: Prognostische Bedeutung der Hypoxie

Hypoxische Areale lassen sich in allen Tumorentitäten finden, allerdings sind Häufigkeiten und Größe dieser Areale unterschiedlich. Kopf-Hals-Tumoren weisen eher weniger Hypoxie auf. Deshalb ist es besonders interessant, dass gerade für diese

Tumorentität recht umfassende Daten über den Zusammenhang zwischen Hämoglobingehalt, Tumoroxygenierung und klinischer Prognose des Patienten vorliegen. Auch für Kopf-Hals-Karzinome gilt, dass hypoxische Bereiche selbst in kleinen Tumoren nachgewiesen werden können.

5. Anämie bei Tumorerkrankungen

Grundsätzlich versteht man unter einer Anämie eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozyten unter die Norm:

	Männer	Frauen
Hämoglobin (Hb)	< 13,5 g/dl	< 12,0 g/dl
Hämatokrit (Hk)	< 40%	< 37%
Erythrozyten	< 4,3 Mill/ μ l	< 3,9 Mill/ μ l

Tabelle 1: Definition der Anämie

Die Anämien können hinsichtlich ihrer Ätiologie unterschieden werden. Unterschieden werden Anämien durch:

1. *Bildungsstörungen*: Störung der erythropoetischen Stammzelle, DNS-Bildungsstörung, Hb-Bildungsstörung, Erythropoetinmangel
2. *gesteigerten Erythrozytenabbau*: korpuskuläre und extrakorpuskuläre hämolytische Anämien
3. *Erythrozytenverlust*: Blutungen
4. *Verteilungsstörungen*: Hyperspleniesyndrom

Eine Anämie kann durch mangelhafte Sauerstoffversorgung die Funktion vieler Organe beeinträchtigen. Besonders betroffen ist hierbei das Herz, das versucht, den verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes durch Zunahme des Herzminutenvolumens auszugleichen. Bei einer chronischen Anämie manifestiert sich die Mehrarbeit in einer Dilatation und exzentrischen Hypertrophie des Herzens.

Organ	pathophysiologische Störung	physische Symptomatik
Herz	Tachykardie, Zunahme der Auswurf- fraktion	Schwindel, Entwicklung einer Hypotension, Angina pectoris
Lunge	verminderte O ₂ -Diffusion	Dyspnoe, allgemeine Schwäche
Muskulatur	reduzierte O ₂ -Versorgung	allgemeine Schwäche, schnelle Er- schöpfbarkeit
Haut	verminderte Hautdurchblutung	Kältegefühl
ZNS	verminderte kognitive Aktivität	Kopfschmerzen, Schwindel

Tabelle 2: Funktionsbeeinträchtigung verschiedener Organe durch eine Anämie

Häufig besteht eine Anämie bei Tumorerkrankungen vor allem bei fortgeschrittenen Stadien. Dabei sollte zwischen einer tumorassoziierten und einer therapieinduzierten Anämie unterschieden werden.

5.1 Tumorassoziierte Anämie

Die Prävalenz der Anämie bei Patienten mit Tumorerkrankungen beträgt bis zu 50% [67]. Diese Anämien sind meist normochrom und normozytär. Häufig ist die totale Eisenbindungskapazität sowie das Serum-Eisen erniedrigt, das Serum-Ferritin hingegen gesteigert. Der Schweregrad der Anämie hängt vom Tumortyp, dem Stadium der Erkrankung, der Erkrankungsdauer und bereits durchgeführten Therapien ab. Besonders hoch ist die Inzidenz bei Patienten mit Multiplem Myelom, Non-Hodgkin-Lymphomen und zahlreichen soliden Tumoren.

Das Verhältnis zwischen Erythrozytenproduktion und -verminderung kann von vielen Faktoren beeinflusst werden.

- Blutverlust durch chronische Tumorblutungen
- Vitamin B₁₂- und Folsäuremangel durch Fehlernährung bei Tumorpatienten
- Knochenmarkinfiltration durch Tumorzellen
- Eisenmobilisationsstörung
- verlangsamte Proliferation und Differenzierung der Erythrozytenvorläuferzellen
- inadäquate Erythropoetinsynthese
- verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit durch zytokinstimulierte Makrophagen

Bei vielen Tumorpatienten lässt sich keine der oben beschriebenen Ursachen einer Tumoranämie feststellen. Diese Anämieform wird auch als Cancer-Related Anemia (CRA) bezeichnet. Hämatologisch und biochemisch ähneln die tumorassoziierten Anämien denen, die bei chronischen Entzündungen (z.B. rheumatoide Arthritis, Tuberkulose) auftreten (Anemia of Chronic Disease, ACD). Sie zeichnet sich durch eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, gestörte Eisenverwertung und verminderte Proliferation bzw. verlangsamte Reifung erythroider Vorläuferzellen aus.

MILLER et al. zeigten, dass bei Patienten mit einer Tumoranämie der Erythropoetinspiegel nicht in dem Maße ansteigt, wie der Grad der Anämie das erwarten ließe [52]. Studien belegen außerdem, dass dieser Prozess auf verschiedenen Faktoren beruht. Eine Rolle spielt hier die Aktivierung des Immunsystems. In vitro Experimente zeigten, dass Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), und in geringerem Maße auch Interleukin-6 (IL-6), ebenso wie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), einen hemmenden Effekt auf die Erythropoietinsynthese haben [61]. Eine Erhöhung der Konzentration von IL-1 und TNF- α wird häufig bei Tumorpatienten beobachtet [16].

Viele Studien untersuchten den Einfluss einer bestehenden Anämie auf das Ergebnis einer Bestrahlung. So wurde bei einer Vielzahl von Tumorentitäten ein ungünstiger Effekt beobachtet [14]. Trotz dieser beeindruckenden Ergebnisse ist eine Anämie häufig auch als Folge einer fortgeschrittenen Erkrankung und ungünstigen Tumoren anzusehen. Allerdings gibt es Hinweise, dass bereits kleine Erniedrigungen des Hämoglobinspiegels die Ansprechrate eines Tumors beeinflussen können[59].

5.2 Therapieinduzierte Anämie

Eine Tumorthherapie kann sowohl eine Anämie induzieren, als auch eine bereits bestehende Anämie verstärken. Die meisten Zytostatika haben einen hemmenden Effekt auf das hämatopoetische System. Bei Anwendung eines platinhaltigen Therapieregimes treten bei 10-40% der Patienten moderate bis schwere Anämien auf. Die Suppression des Knochenmarks stellt daher eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen zytostatischer Therapien dar. Darüber hinaus kann die Cisplatintherapie zu einer über Jahre persistierenden verminderten Erythropoietinsynthese führen.

Ebenso beeinflusst eine Radiotherapie Zellen mit einer hohen Proliferationsrate und somit auch die Zellen des erythropoetischen Systems. Für das Ausmaß des myelo

suppressiven Effektes ist dabei entscheidend, welche Menge an hämatopoetischem Gewebe sich im Bestrahlungsfeld befindet. Eine Schädigung der erythropoetischen Zellreihe wirkt sich aufgrund der durchschnittlichen Überlebenszeit der Erythrozyten von ca. 120 Tagen mit entsprechender Latenz aus.

5.3 Anämie und Lebensqualität

Eine Anämie ist vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ein häufiger Befund. Eine Besonderheit bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist zusätzlich deren schlechter sozialer Hintergrund, sowie häufiger Alkohol- und Nikotin-Abusus. Die vielfältigen Symptome einer Anämie wie Belastungsdyspnoe, Schwindel, Kältegefühl, Inappetenz oder Konzentrationsschwäche stellen für Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar [46]. Es kommt oft zu einer Einschränkung der sozialen Aktivitäten. Diese Symptomatik kann mit dem Begriff „Fatigue-Syndrom“ zusammengefasst werden. Bei Patienten mit einer Tumoranämie wurde bei Bestimmung des Performancestatus als Funktion der Hämoglobinkonzentration ein direkter Zusammenhang zwischen Höhe des Hb-Wertes und den Parametern „Stimmung und Appetit“ festgestellt [43]. Meist wird als Zielparameter für die Korrektur einer Anämie jedoch eine Hämoglobinkonzentration von 10 - 12 g/dl für ausreichend erachtet. Diese Begrenzung auf solche unterhalb des Normbereiches liegenden Hb-Werte verzichtet auf einen für den Patienten erzielbaren Gewinn an Lebensqualität. Die globale Lebensqualität eines Menschen wird mithin nicht nur durch eine schwere Erkrankung und deren Behandlung beeinflusst, sondern durch eine Vielzahl an Faktoren.

6. Eisenstoffwechsel

Eine wesentliche Rolle bei den Anämien nimmt das Eisen ein. Es ist als Bestandteil des Hämoglobins und der Zellhämine einer der wichtigsten Biokatalysatoren im menschlichen Organismus.

Die Eisenresorption erfolgt im Duodenum und oberen Jejunum hauptsächlich als Fe^{2+} . Da Eisen in der Nahrung überwiegend in der dreiwertigen Form vorliegt, muss es zunächst im Darmlumen reduziert werden. Von den 10-20 mg in der täglichen Nahrung enthaltenen Eisen wird nur ca. 10% resorbiert. Bei Eisenmangel kann sich die

Resorption verdoppeln. Auf die Resorption wirken sich dabei eine verminderte Magensaftproduktion, eine einseitige Ernährung und ein niedriger Anteil reduzierender Substanzen (z.B. Ascorbinsäure) hemmend aus. Der Mechanismus der Resorption ist noch nicht völlig geklärt. Sowohl Aufnahme wie Austritt von Eisen aus den Enterocyten stellt einen aktiven Prozess und somit eine limitierende Größe für die Resorption dar. Vor dem Übertritt ins Plasma wird das zweiwertige Eisen durch Coeruloplasmin oxidiert und in dieser Form an Transferrin gebunden [4].

Aufgrund der beschränkten Eisenresorptionskapazität wird der Eisenbedarf durch Wiederverwertung von Funktionseisen gedeckt. Die Speicherung des Eisens erfolgt in Form von Ferritin bzw. Hämosiderin in Leber, Milz und Knochenmark. Beim Ferritin handelt es sich um ein Makromolekül, welches aus einer Proteinhülle (Apo ferritin) und einem Eisenkern aus Fe^{3+} -Ionen besteht. Bei einem Überangebot kann es in den Zellen zum halbkristallinen Hämosiderin kondensieren. Prinzipiell ist jede Zelle fähig, ein Überangebot von Eisen durch Synthese von Ferritin aufzunehmen [22].

	Referenzbereich
Männer und Frauen über 50 Jahre	30 - 300 $\mu\text{g/l}$
Frauen unter 50 Jahren	10 - 160 $\mu\text{g/l}$
prälatenter Eisenmangel	< 20 $\mu\text{g/l}$
latenter Eisenmangel	< 12 $\mu\text{g/l}$
Eisenüberladung	> 400 $\mu\text{g/l}$

Tabelle 3: Serum-Ferritin-Konzentrationen

Bei malignen Neoplasien und chronischen Entzündungen kommt es häufig zu einem Mangel an Transport- und Funktionseisen mit einer gleichzeitigen relativen Überladung der Eisenspeicher [45]. Die Erhöhung des Ferritins repräsentiert hier nicht die Gesamteisenvorräte des Körpers, sondern weist auf eine Umverteilung in das eisenspeichernde Gewebe hin. Die Transferrinsättigung ist in diesen Fällen normal bis erniedrigt und unterscheidet sich somit von echten Eisenüberladungszuständen.

Transferrin ist im Körper etwa zu gleichen Teilen im Plasma und im extra-vaskulären Raum lokalisiert. Pro Proteinmolekül kann es zwei Fe^{3+} -Ionen transportieren. Unter physiologischen Bedingungen werden von dieser Maximalbindungskapazität 1/3

besetzt. Als Transferrin-Sättigung bezeichnet man den Quotienten aus der Serum-Eisen-Konzentration und der Serum-Transferrin-Konzentration multipliziert mit einem Korrekturfaktor.

$$\text{Transferrinsättigung in \%} = \frac{\text{Eisen } [\mu\text{g/dl}] \cdot 100}{\text{Transferrin } [\text{mg/dl}] \cdot 1,41}$$

Transferrinsättigung bei gesunden Personen	ca. 15 - 45%
Transferrinsättigung bei Eisenverteilungsstörung	< 15%
Transferrinsättigung bei Eisenüberladung	> 50%

Tabelle 4: Referenzintervalle Transferrinsättigung

7. Therapieansätze bei Anämien

Eine Tumorphypoxie korreliert häufig mit erniedrigten Hämoglobinspiegeln. Es erscheint deshalb schlüssig, dass die Korrektur eines erniedrigten Hb-Wertes zu einer Verbesserung der Tumoroxygenierung führt. Dieser Effekt konnte bei Zervixkarzinomen beobachtet werden [76]. Dies wiederum sollte einen positiven Einfluss auf die Prognose haben, denn eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung würde die Sensibilität des Gewebes bzgl. einer Radiotherapie steigern und zusätzlich könnten hypoxievermittelte molekulare und genetische Veränderungen, welche die Invasivität und das Metastasierungspotential eines Tumors verstärken, verhindert werden.

Zur Verbesserung der Tumoroxygenierung stehen verschiedene Therapiemodalitäten zur Verfügung, dabei spielt die Korrektur einer bestehenden Anämie eine wesentliche Rolle.

Modulation der Tumoroxygenierung	Beispiel
inspiratorische Hyperoxie	normobare Sauerstoff- oder Carbogenatmung, hyperbare Sauerstoffatmung
Veränderung der Hämoglobinkonzentration	Bluttransfusion, Erythropoietingabe, Eisengabe
Verlagerung der Hämoglobin-O ₂ -Bindungskurve	allosterische Modulatoren
artifizielle Sauerstoffträger	Perfluorocarbon-Emulsionen
Modulatoren der akuten Hypoxie bzw. der Tumordurchblutung	Nicotinamid, Methylxanthine, Calciumantagonisten

Tabelle 5: Verfahren zur Modulation der Tumoroxygenierung (modifiziert nach VAUPEL et. al.)

7.1 Bedeutung von Bluttransfusionen bei Tumorpatienten

Zur Korrektur einer Anämie stand lange Zeit nur Fremdblut zur Verfügung. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten führt zu einer raschen, aber häufig nur kurzfristigen Korrektur der erniedrigten Hämoglobinwerte. Zudem ist diese substitutive Therapie auch heute noch mit verschiedenen Problemen behaftet, die ihre Anwendung einschränken. Neben den hohen Kosten sind hier auch die begrenzte Verfügbarkeit, die Notwendigkeit der Transfusion in einem Krankenhaus oder einer Tagesklinik, die lagerungsbedingte Verschlechterung der Erythrozytenfunktion (Autooxidation während der Lagerung) und vor allem medizinische Risiken, wie Unverträglichkeitsreaktionen oder immunmodulatorische Wirkung zu nennen.

Der Einfluss von allogenen Bluttransfusionen bezüglich der Tumorprognose wird kontrovers diskutiert. In verschiedenen Studien werden neutrale Ergebnisse berichtet [77], aber es gibt auch Hinweise auf eine Prognoseverschlechterung [44]. Zusätzlich bestehen Risiken wie Infektionen [15], Transfusionszwischenfälle [63] oder eine mögliche Supprimierung des Immunsystems.

Als ein Indikator für eine immunsuppressive Wirkung von allogenen Bluttransfusionen wurde eine erhöhte Inzidenz von postoperativen Infektionen bei Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während oder nach Operationen beobachtet [39]. So zeigte ein Vergleich zwischen einem Patientenkollektiv, welches autologe Transfusionen

erhalten hat, und einem Kollektiv mit allogenen Transfusionen eine signifikant niedrigere Infektionsrate bei den Patienten, die keine allogene Transfusion erhalten haben [36].

Bei Nierentransplantationen wurde beobachtet, dass allogene Bluttransfusionen einen klinisch relevanten immunsuppressiven Effekt vermitteln können. So wurde beobachtet, dass transfundierte Patienten das Transplantat weniger häufig abstießen, als dies bei nichttransfunden Patienten der Fall war [56]. Diese Effekte wurden in verschiedenen Studien gezeigt [7].

Die meisten Untersuchungen über die Auswirkungen von Fremdbluttransfusionen auf die Tumorrezidivrate bzw. die tumorfreie Überlebenszeit sind bei kolorektalen Karzinomen durchgeführt worden. HEISS et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Einfluss von allogenen Bluttransfusionen auf das tumorfreie Überleben. Der Vergleich der Patientengruppen wies für Patienten, die homologe Blutprodukte erhalten hatten, im Vergleich zu den mit autologen Blutprodukten behandelten Patienten, eine signifikant kürzere tumorfreie Überlebenszeit nach [35].

MOORES et al. postulierten, dass disseminierte systemische Mikrometastasen hier einen Einfluss haben können [53]. Ein signifikanter Einfluss von allogenen Transfusionen auf das Überleben wurde nur bei Patienten mit nachgewiesenen Tumorzellen im Knochenmark beobachtet ($p < 0,05$), während bei Patienten ohne Mikrometastasen kein signifikanter Einfluss zu finden war ($p = 0,28$).

Eine enge Beziehung zwischen immunologischer Tumorkontrolle und Erfolg der Chemotherapie ist auch beim Zervixkarzinom nachgewiesen worden [50]. Eine besondere Bedeutung kommt hier den natürlichen Killerzellen (NK-cells, CD 56+/CD16+) zu [28]. Durch Transfusion allogener Blutprodukte kann deren Aktivität erniedrigt sein.

Schließlich ist bei der Lagerung von Blutkonserven eine Freisetzung von Zytokinen wie IL-1, TNF- α oder PGE-2 beschrieben worden [54]. Diese können eine pro-inflammatorische und potentiell tumorstimulierende Wirkung aufweisen.

7.2 Gabe von rekombinantem humanen Erythropoietin

Eine therapeutische Alternative zur Bluttransfusion ist heute die Gabe von gentechnologisch hergestelltem rekombinantem Erythropoietin (rHuEPO), dem

wichtigsten natürlichen Wachstumshormon der Erythropoese. Erythropoietin ist ein saures Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34000 Dalton, das aus 165 Aminosäuren besteht. Die Reindarstellung des Erythropoietinmoleküls erfolgte 1977 durch MIKYAKE et al., die exakte chemische Beschreibung 1979 durch SHERWOOD und GOLDWASSER. Durch die genaue Kenntnis der Aminosäuresequenz des Erythropoietins war es möglich, das entsprechende Gen zu identifizieren. Es ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert.

Seit Ende der achtziger Jahre steht rekombinantes humanes Erythropoietin (r-HuEPO) in der klinischen Praxis zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um ein gentechnologisch gewonnenes hochgereinigtes Glykoprotein, das wie das endogene Hormon Erythropoietin die Erythropoese stimuliert. Wichtige Indikationen zur Gabe von rHuEPO sind renale Anämie und Hämodialyse, geplante Eigenblutspende und platinhaltige Chemotherapie. Die Gabe von Bluttransfusionen lässt sich so reduzieren oder sogar vermeiden.

7.2.1 Pathophysiologie der Epo-Produktion

Erythropoietin wird im Körper maßgeblich in den peritubulären Kapillarzellen der Nierenrinde gebildet. Die Leber, in der während der Fetalzeit Erythropoietin hauptsächlich gebildet wird, trägt mit 10-15% kaum zur Synthese bei.

Zielorgan des Wachstumshormons Erythropoietin ist das Knochenmark. Die Erythrozytenneubildung nimmt dort ihren Ausgang von den pluripotenten Stammzellen, die sich unter dem Einfluss anderer Wachstumsfaktoren zu Stammzellen der einzelnen hämatogenen Zelllinien differenzieren. Die weitere Erythrozytogenese verläuft über BFU-E (burst-forming unit-erythroid), CFU-E (colony-forming unit-erythroid), Proerythroblasten, basophile, polychromatische und orthochromatische Erythroblasten sowie Retikulozyten zu den reifen Erythrozyten.

Erythropoietin stimuliert die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen im Stadium BFU-E und CFU-E, die Zellreifung der Erythroblasten sowie die Retikulozytenfreisetzung in das periphere Blut. Es steigert die Erythrozytenproduktion, indem es die Apoptose erythroider Stammzellen verzögert. Bei der CRA (cancer-related anemia) reagieren die Vorläuferzellen der Erythrozyten unter dem Einfluss der Zytokine IL-1 und IL-6, TNF- α und TNF- β vermindert auf Erythropoietin.

Der entscheidende Stimulus der Epo-Synthese ist der infolge des verminderten Sauerstoffangebotes reduzierte Sauerstoffpartialdruck (pO_2) im Nierengewebe. Als Folge des reduzierten pO_2 nimmt in den Nieren die Zahl der Erythropoietin synthetisierenden Zellen zu. Aber auch weitere Faktoren scheinen in der Regulation der Erythropoietinproduktion eine Rolle zu spielen.

Bei normaler Hämoglobinkonzentration kann im Serum eine Erythropoietinkonzentration zwischen 5 und 15 mU/ml gemessen werden. Beim Auftreten einer Anämie steigt die Konzentration exponentiell an. Diese Beziehung zwischen Hämoglobin- und Erythropoietinkonzentration im Serum ist bei Patienten mit einer CRA weitestgehend aufgehoben. Für die inadäquate Synthese scheinen ebenfalls inflammatorische Zytokine mitverantwortlich zu sein. So hemmen Entzündungsfaktoren wie IL-1, TNF α oder TGF β die hypoxie-induzierte Produktion von Erythropoietin in vitro [19].

7.2.2 Pharmakokinetik und Effekte von r-HuEPO

Bei der Gabe von r-HuEPO sind die subkutane sowie die intravenöse Gabe zu unterscheiden. Der subkutane Applikationsweg führt zu geringeren Plasmapeaks bei gleichzeitig verlängerter Halbwertszeit. Sie beträgt etwa 19-22 Stunden, während die höheren Spiegel nach intravenöser Gabe bereits nach einer Halbwertszeit von 4-5 Stunden eliminiert werden. Im Vergleich zur intravenösen Anwendung sind die Serumkonzentrationen nach subkutaner Gabe zunächst niedriger, ab der 24. Stunde übertreffen sie jedoch die Konzentrationen nach i.v.-Applikation. Die subkutane Gabe von mehreren geringeren Dosen von r-HuEPO spiegelt am besten den physiologischen Verlauf des Erythropoietin-Spiegels wider und führt im Vergleich zu der intravenösen Verabreichung auch zu einer größeren Effizienz [51]. Es erfolgt eine Kumulation mit anschließender Plateaubildung.

Der exakte Ablauf der Metabolisierung des Erythropoietins ist jedoch bisher nicht bekannt. Der Hauptanteil wird in der Leber verstoffwechselt, weniger als 10% wird renal eliminiert [27].

7.2.3 Dosisschema

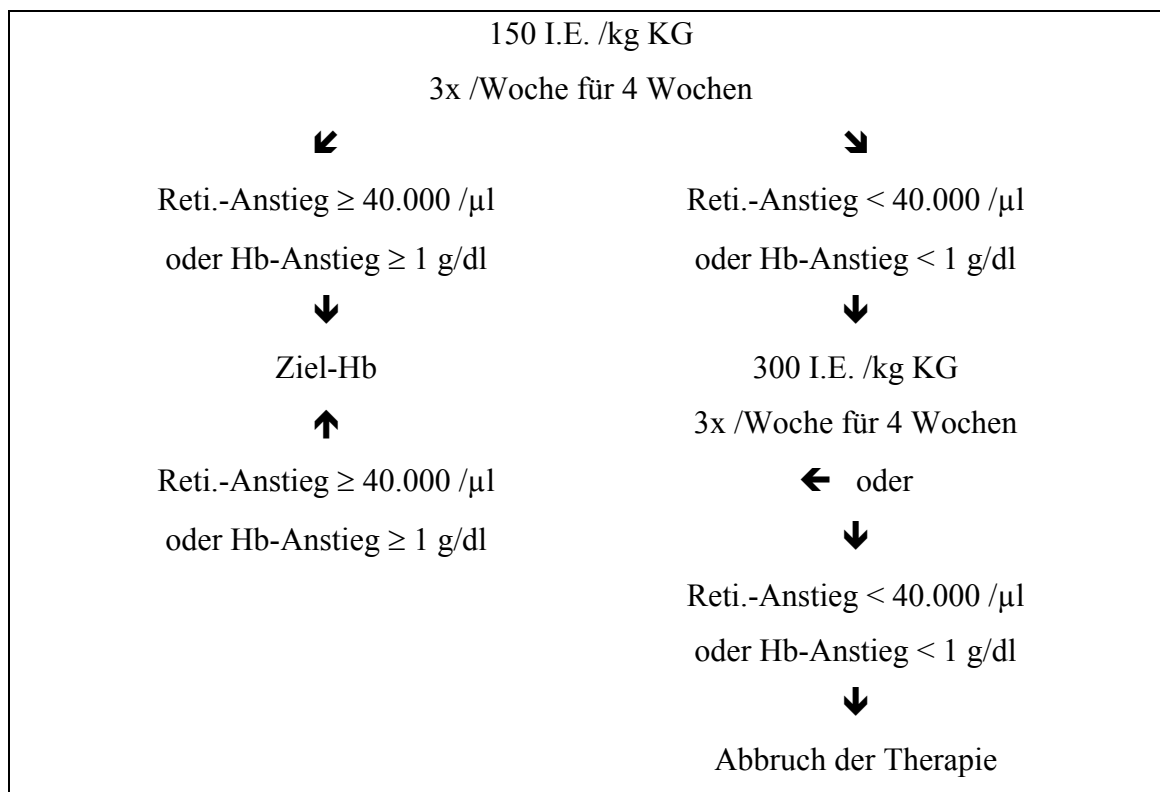


Abbildung 6: Dosierungsempfehlung rHuEPO

7.2.4 Verträglichkeit und Sicherheit von r-HuEPO

Inzwischen wurde in zahlreichen Studien die Wirkung von rHuEPO auf die tumor- und chemotherapieinduzierte Anämie untersucht. Dabei konnte im Wesentlichen gezeigt werden, dass der Hämoglobinwert angehoben, die Transfusionshäufigkeit vermindert und die Lebensqualität verbessert werden kann. Die Therapie mit r-HuEPO wird in den meisten Fällen gut vertragen. Bei der Behandlung im Rahmen des chronischen Nierenversagens sind als Nebenwirkungen, abgesehen von selten auftretenden grippeähnlichen Symptomen, vor allem die Entwicklung bzw. die Verstärkung eines vorbestehenden Hypertonus sowie selten Krampfanfälle beschrieben worden. Auch kann es während der Behandlung zu einem leichten Anstieg der Thrombozyten kommen. Das gentechnologisch hergestellte Hormon ist in seiner Proteinstruktur mit dem endogenen Hormon identisch und was den Zuckeranteil der derzeit verfügbaren Präparate angeht sehr ähnlich. Vermutlich deshalb wurde die Entwicklung von Antikörpern bei Patienten, die mit r-HuEPO behandelt wurden, nur in Einzelfällen beobachtet [62]. Keine der

bisher vorliegenden klinischen Studien an anämischen Karzinompatienten zeigte eine toxische Wirkung von r-HuEPO. Eine in-vitro-Studie mit r-HuEPO an Zellen von 23 verschiedenen humanen Karzinomtypen zeigte nur bei zwei Weichteilsarkomlinien eine Stimulation des klonalen Wachstums.

Die Behandlung erfordert im Gegensatz zu einer Bluttransfusion keine Hospitalisierung. Ist die Compliance des Patienten gewährleistet, so kann die subkutane Gabe des Präparates von diesem selbst durchgeführt werden. Die Ansprechraten auf die Therapie mit Erythropoietin bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren liegen bei bis zu 86% [47].

7.3 Behebung eines Eisenmangels

Ein bestehender Eisenmangel kann nicht allein durch in der Nahrung enthaltenes Eisen korrigiert werden. Zusätzlich sollte eine orale Substitution erfolgen. Der Goldstandard der Therapie ist nach wie vor Eisensulfat. Es sollten 100-200 mg täglich appliziert werden, so dass eine Resorption von 10-20 mg erzielt wird. Mit einem Anstieg des Hämatokrits ist nach ca. 3 Wochen zu rechnen, eine Normalisierung des roten Blutbildes ist nach etwa 2 Monaten möglich. Eine Eisentherapie sollte auch danach noch weitere 3-6 Monate fortgesetzt werden, um die Eisenvorräte des Organismus aufzufüllen.

Liegt eine Eisenresorptionsstörung vor, z.B. bei gastrointestinalen Erkrankungen, so kann auch eine parenterale Gabe erfolgen. Dafür stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, allerdings sollte das Risiko für eine anaphylaktoide Reaktion unbedingt beachtet werden.

8. Klinische Studien zur Modifikation der Tumorhypoxie

Um das Problem der Radioresistenz bei hypoxischen Tumorzellen zu überwinden, führte CHURCHILL-DAVIDSON die hyperbare Sauerstoffatmung ein [11]. Eine Auswertung von 17 randomisierten klinischen Studien zeigte eine leicht verbesserte lokale Tumorkontrollrate zugunsten der hyperbaren Oxygenierung. Aufgrund geringer Fallzahlen einzelner Studien wurde aber keine statistische Signifikanz erzielt [58]. Zudem ist die hyperbare Oxygenierung wegen des technisch-apparativen Aufwandes für die tägliche Routine unpraktikabel.

In den sechziger Jahren wurde die Gabe von radiosensibilisierenden Substanzen erprobt [1]. Hier führte die Gabe von Nitroimidazolen zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei Kopf-Hals-Tumoren und Blasenkarzinomen. Keine Verbesserung ergab sich hingegen bei Tumoren der Zervix, der Lunge und der Speiseröhre [57]. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens (2,9%) und die Reduktion der lokalen Rezidive (3,9%) war aber trotz statistischer Signifikanz nur gering. Erschwerend kommt hinzu, dass die Gabe mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen assoziiert war. So ist der intrazelluläre Sauerstoff letztlich der wirkungsvollste und verträglichste Radiosensitizer hypoxischer Tumorzellen.

BECKER et al. führten in ihrem 1998 veröffentlichten Review insgesamt 39 Studien mit 14482 Patienten an, bei denen die Vergleichsgruppen mit höheren Hämoglobinkonzentrationen eine signifikant bessere Prognose hatten. Dem gegenüber standen lediglich 12 Studien mit 2790 Patienten, wo kein erkennbarer Einfluss des Hb-Wertes zu beobachten war.

Ein Beweis dieser Theorie kann letztlich erst durch randomisierte Studien erbracht werden, in denen erniedrigte Hämoglobinwerte korrigiert werden. Bisher wurde erst eine randomisierte Studie veröffentlicht [9]. Sie zeigte, dass eine Korrektur erniedrigter Hämoglobinspiegel durch Transfusionen zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle bei Zervixkarzinomen führt.

9. Fragestellung

Publizierte Daten belegen eine verminderte Radiokurabilität anämischer Patienten. Eine enge Korrelation zwischen Anämie und verminderter lokaler Tumorkontrolle bzw. krankheitsfreiem Überleben wurde dabei auch immer wieder für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beschrieben.

Die vorliegende Arbeit versucht zunächst diesen Effekt an einem retrospektiv erhobenen Patientenkollektiv mit Larynxkarzinomen nachzuweisen. Des Weiteren werden auch die durch Korrektur bzw. Teilkorrektur einer Anämie erzielten Ergebnisse anhand eines prospektiv untersuchten Kollektivs beschrieben.

II Material und Methoden

1. Statistik

1.1 Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensraten

Die Kaplan-Meier-Methode [40] eignet sich dafür, den Anteil der Patienten $S(t)$ zu schätzen, die unter den Bedingungen der Studie den Zeitpunkt t überleben. Diesen Anteil nennt man Überlebensrate bezüglich t . Die Schätzung für $S(t)$ wird mit $S'(t)$ bezeichnet.

Zu jedem Patienten müssen die aus der Differenz von Anfangs- und Enddatum berechneten Überlebenszeiten vorliegen. Zusätzlich muss von jeder Überlebenszeit bekannt sein, ob sie zensiert ist oder nicht. Zensierte Daten sind Daten mit zunächst vorläufigem Charakter, weil für die betroffenen Patienten keines der vorhersehbaren Endereignisse beobachtet werden konnte. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben: die vorgesehene Nachbeobachtungszeit der Studie kann beendet sein, der Kontakt zum Patienten kann verloren gegangen sein oder ein anderes Ereignis kann die Beobachtung des eigentlichen Endereignisses unmöglich machen. Eine zensierte Beobachtungszeit enthält die Information, dass die tatsächliche Überlebenszeit mit Sicherheit länger dauert als der zensierte Wert angibt. Es wird eine gemeinsame Rangliste aller zensierten und nicht zensierten Überlebenszeiten gebildet. Sollte eine zensierte mit einer nicht-zensierten Überlebenszeit übereinstimmen, so wird für die Berechnungen die zensierte stets als die längere von beiden aufgefasst.

Zur Berechnung benötigt man ferner:

- die aufsteigend sortierte Reihenfolge der Zeitpunkte, bei denen ein Endereignis eingetreten ist
$$0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_k$$
- die Anzahl der Patienten n_i , die mit Sicherheit mindestens bis zum Zeitpunkt t_i überleben ($i = 1, 2, \dots, k$). Es gilt $n_1 > n_2 > \dots > n_k$, da sich die Anzahl der überlebenden Patienten ($i = 1, 2, \dots, k$) bei jedem t_i reduziert.

- die Anzahl der Patienten d_i , die zum Zeitpunkt t_i sterben. Entsprechend ist $n_i - d_i$ die Anzahl der Patienten, die den Zeitpunkt t_i überleben ($i = 1, 2, \dots, k$).

Mit diesen Bezeichnungen gilt [34]:

$$S'(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < t_1) \\ \frac{n_1 - d_1}{n_1} \cdot \frac{n_2 - d_2}{n_2} \cdot \dots \cdot \frac{n_i - d_i}{n_i} & (t_i \leq t < t_{i+1}) \end{cases}$$

1.2 Logrank-Test

Der Logrank-Test eignet sich zum Vergleich von Überlebenszeiten und lässt zensierte Ereignisse zu. Er macht Aussagen darüber, ob die beobachteten Unterschiede in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant sind. In beiden Stichproben wird als Zielgröße eine Überlebenszeit gemessen. Es wird die Nullhypothese H_0 überprüft, derzufolge die beobachtete Differenz zufallsbedingt ist und beide Gruppen Stichproben aus derselben Grundgesamtheit sind.

Nach Voraussetzung treten zum Zeitpunkt t_i insgesamt d_i Endereignisse ein. Es ist plausibel, unter H_0 , d.h. bei Gleichheit der beiden Überlebensraten, anzunehmen, dass sich diese d_i Endereignisse anteilig auf die beiden Stichproben verteilen. Zum Zeitpunkt t_i sollten in der ersten bzw. zweiten Stichprobe

$$e_{1i} = d_i \cdot \frac{n_{1i}}{n_{1i} + n_{2i}} \quad \text{bzw.} \quad e_{2i} = d_i \cdot \frac{n_{2i}}{n_{1i} + n_{2i}}$$

Endereignisse eintreten. Insgesamt sollen unter H_0 in den Stichproben

$$e_{1i} = \sum_{i=1}^k e_{1i} \quad \text{bzw.} \quad e_{2i} = \sum_{i=1}^k e_{2i}$$

Endereignisse gezählt werden. Der Logrank-Test vergleicht die erwartete Anzahl mit der Anzahl der tatsächlich beobachteten Endereignisse in den Gruppen.

$$d_1 = \sum_{i=1}^k d_{1i} \quad \text{bzw.} \quad d_2 = \sum_{i=1}^k d_{2i}$$

Die Prüfgröße des Logrank-Tests ist ein Maß für diesen Unterschied.

$$\omega = \frac{(e_1 - d_1)^2}{e_1} + \frac{(e_2 - d_2)^2}{e_2}$$

Solche Summen folgen näherungsweise einer χ^2 -Verteilung. Die zur Prüfgröße ω gehörende Teststatistik W folgt unter H_0 näherungsweise einer χ^2_f -Verteilung mit $f = 1$ Freiheitsgrad. Diesem liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, 1% oder 0,1% zugrunde, entsprechend einer Signifikanz von 0,05 (schwach signifikant), 0,01 (signifikant) und 0,001 (hoch signifikant). H_0 wird verworfen, wenn ω gleich oder größer dem kritischen Wert für einen Freiheitsgrad und die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit ist [34].

1.3 Regressionsanalyse nach Cox

Wie die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist auch die Cox-Regression eine Methode zum Modellieren von Daten, welche in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angibt. Allerdings können bei der Cox-Regression Einflussvariablen (Kovariaten) in ein Modell einbezogen werden.

Nach der Cox-Regression wird die angehäuften Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen x_1 bis x_n berechnet.

$$S(t) = S_0 \cdot (t)^P$$

Dabei stellt $S_0(t)$ die basale Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t dar. Der Exponent P bestimmt sich aus:

$$P = e^{b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n}$$

Die Aufgabe der Cox-Regressionsanalyse ist die Schätzung der Koeffizienten b_1 bis b_n . P hätte den Wert 1, wenn alle Koeffizienten null wären, d.h. die basale Überlebenszeit würde z.B. durch Kovarianten nicht verändert. Negative Koeffizienten vergrößern die Überlebenswahrscheinlichkeit, positive verringern sie.

Alle statistischen Untersuchungen wurden mit einem kommerziellen Statistikprogramm (SPSS für Windows 10.0) durchgeführt.

1.4 Statistische Kennwerte

- **Mittelwert**

Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel der Messwerte und berechnet sich daher aus der Summe der Messwerte dividiert durch ihre Anzahl.

- **Median**

Der Median ist derjenige Punkt der Messwertskala, unter- und oberhalb dessen jeweils die Hälfte der Messwerte liegen.

- **Minimum**

Der kleinste Wert einer numerischen Variablen.

- **Maximum**

Der größte Wert einer numerischen Variablen.

- **Relatives Risiko**

Dieser Index gibt die Stärke des Zusammenhanges zwischen einem Faktor und dem Auftreten eines Ereignisses an. Das relative Risiko wird als das Verhältnis zweier Inzidenzraten geschätzt, die sich bei den Ausprägungen des Faktors bezüglich der Häufigkeit des Auftretens des Ereignisses ergeben.

1.4.1 Korrelation

Bei der Korrelation handelt es sich um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Dabei basiert die Berechnung auf der Bildung von Wertpaaren, die aus den zugrundeliegenden abhängigen Stichproben gebildet werden. Möchte man eine Korrelation graphisch darstellen, so kann man ein rechtwinkeliges Koordinatensystem benutzen, dessen Achsen den Variablen entsprechen. Jedes Wertepaar wird durch einen Punkt dargestellt.

Die Stärke des Zusammenhangs wird mit einer Maßzahl angegeben, die als Korrelationskoeffizient bezeichnet wird und zwischen -1 und +1 liegt. Nähert sich der Betrag zu 1, ist der Zusammenhang stark, während bei einem Betrag nahe 0 praktisch keinen Zusammenhang besteht. Ist der Koeffizient negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang: je größer der Wert der einen Variablen ist, desto kleiner wird der Wert der anderen.

Der Korrelationskoeffizient nach PEARSON berechnet sich nach folgender Formel:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{(n-1) \cdot s_x \cdot s_y}$$

x_i und y_i sind die beiden Variablen. \bar{x} und \bar{y} stellen ihre Mittelwerte und s_x und s_y deren Standardabweichung dar. n ist die Anzahl der Wertpaare.

1.5 Begriffsdefinition

1.5.1 Überleben

Überlebenszeitanalysen behandeln im allgemeinen das Problem, mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse in einer Zeitspanne auftreten oder nicht. Den beobachteten Zeitraum teilt man dafür in Intervalle, in denen die Häufigkeit des Auftretens des Ereignisses beobachtet wird (Sterbetafeln). Ein besonderes Charakteristikum dieser Überlebenswerte ist, dass sie häufig zensiert sind. Die zeitabhängigen Endpunkte werden zuvor definiert. Als zensierte Werte gelten die Beobachtungen, die nicht oder noch nicht dem zuvor festgelegten Beobachtungsendpunkt entsprechen. Es ergibt sich schließlich eine Überlebenskurve, die zum Vergleich mit anderen Behandlungsverläufen herangezogen werden kann.

- unspezifisches Gesamtüberleben

Das rohe Gesamtüberleben bezieht alle verstorbenen Patienten unabhängig von der Todesursache mit ein. Als Berechnungsgrundlage wurde der Zeitraum vom letzten Bestrahlungstag bis zum Zeitpunkt des Todes festgelegt.

- tumorspezifisches Überleben

Die am Tumor verstorbenen Patienten gehen als Ereignis in die Berechnung ein. Der Zeitraum definiert sich analog zum unspezifischen Gesamtüberleben.

- krankheitsfreies / progressfreies Überleben

Alle Patienten, die ein Rezidiv der Erkrankung hatten (Lokalrezidiv, Fernmetastasierung) gehen als Ereignis in die Berechnung ein. Als Zeitraum wurde der letzte Bestrahlungstag und der Tag der Rezidivdiagnose festgelegt.

- lokalprogressfreies Überleben

Nur Patienten mit einem Lokalrezidiv gehen in die Berechnung als Ereignis ein. Der Berechnungszeitraum definiert sich analog zum progressfreien Überleben.

1.5.2 Remission bei soliden Tumoren (WHO-Definition)

Kategorie	Definition
CR komplette Remission	vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen
PR partielle Remission	≥ 50%ige Verkleinerung der Tumordimensionen für mindestens 4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Tumorprogression in irgendeiner Lokalisation
NC Stillstand	< 50%ige Verkleinerung der Tumordimensionen, ≤ 25%ige Vergrößerung der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden für mindestens 4 Wochen
PD Tumor- progression	> 25%ige Vergrößerung der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden, Auftreten neuer Herde

Tabelle 6: Remission bei soliden Tumoren

2. Retrospektive Analyse

2.1 Datenerhebung

Die Auswertung geschah anhand der Krankenblätter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie - der Universitätsklinik Münster. Ergänzt wurde die Untersuchung durch die Krankenblätter der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Münster sowie durch Anfragen bei weiterbehandelnden Hausärzten und den zuständigen Meldebehörden. Als Untersuchungszeitraum wurde eine 10-Jahres Periode von Januar 1986 bis Dezember 1995 gewählt. Der Stichtag dieser Analyse ist der 31. Juli 1999.

2.2 Definition des Patientenkollektivs

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die in dem genannten Behandlungszeitraum mit der Diagnose Larynx-Karzinom im Bereich des Primärtumors und des Lymphabflussgebietes in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Münster bestrahlt worden sind. Dabei wurden sowohl Erstdiagnosen als auch nicht vorbestrahlte Rezidive berücksichtigt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 112 Patienten dokumentiert. 3 Patienten waren im Rahmen dieser Untersuchung nicht auszuwerten (1x Krankenblatt nicht auffindbar, 1x Bestrahlung aufgrund Zweittumors, 1x hochsitzendes Ösophagus-Ca.).

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 27 Monate.

2.3 Patientengut mit untersuchten Parametern

Folgende prognostische Parameter (im weiteren als Variablen bezeichnet) mit den entsprechenden Ausprägungen wurden unter Zuhilfenahme eines kommerziellen Statistikprogramms auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das krankheitsfreie Überleben untersucht. Nicht eruierbare Informationen wurden als „fehlend“ gekennzeichnet.

2.3.1 Geschlecht

Ausprägung: männlich / weiblich

Von 109 untersuchten Patienten waren 94 männlich (86,2%) und 15 weiblich (13,8%), dies entspricht einem Verhältnis von 6,3 : 1.

2.3.2 Alter

Alter des Patienten bei Behandlungsbeginn. Der Altersmedian lag bei 62 Jahren, das Minimum bei 36 Jahren, das Maximum bei 90 Jahren. Ein Altersgipfel liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Die Altersverteilung folgt annähernd einer Normalverteilung.

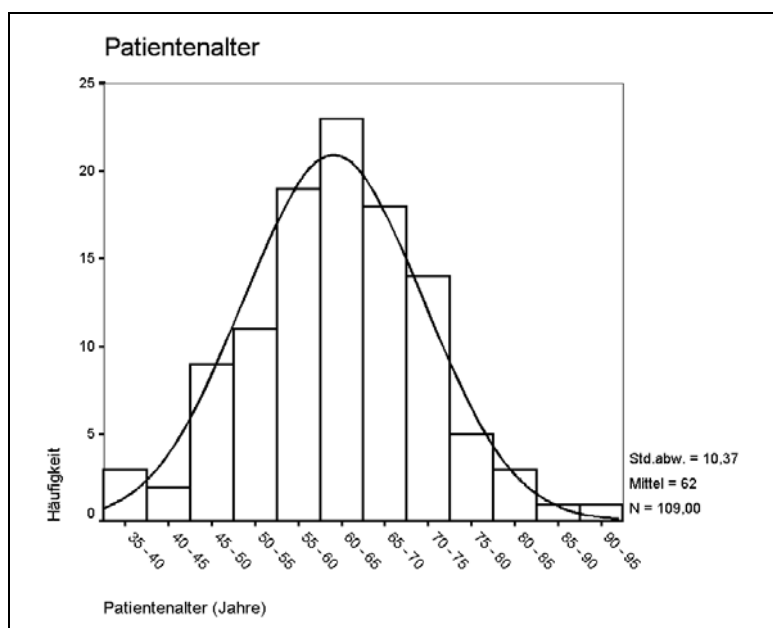


Abbildung 7: Altersverteilung

2.3.3 Allgemeinzustand

Ausprägung: gut / mittel / schlecht

80 Patienten waren in einem guten Allgemeinzustand (73,4%), bei 20 Patienten war der Allgemeinzustand mäßig (18,3%) und bei 7 Patienten lag ein schlechter Zustand vor (6,4%). Bei 2 Patienten lagen keine Informationen vor.

2.3.4 Nikotinabusus

Ausprägung: kein Nikotinkonsum / regelmäßiger Nikotinkonsum

78 Patienten waren Raucher (71,6%), 8 Patienten rauchten nicht (7,3%). Bei 23 Patienten liegen diesbezüglich keine Informationen vor (21,1%). Dies entspricht einem Verhältnis von 10 : 1.

2.3.5 Alkoholabusus

Ausprägung: kein Alkoholkonsum / regelmäßiger Alkoholkonsum

Bei wenigstens 46 Patienten lag ein regelmäßiger Alkoholkonsum vor (42,2%), 31 Patienten (28,4%) gaben an, nicht regelmäßig Alkohol zu konsumieren, 32 Patienten (29,4%) machten hierzu keine Angaben. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,5 : 1.

2.3.6 Tumorhistologie

Ausprägung: Plattenepithel-Karzinom (PEC) verhornend / PEC nicht verhornend / PEC onA / Adeno-Karzinom / sonstiges

Bei der Mehrheit der Patienten (106) wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert (97,3%). Davon waren 72 verhornend (66,1%) und 17 nicht verhornend (15,6%). Bei einem Patienten zeigte sich ein Adeno-Ca. (0,9%), bei zwei Patienten wurde die Bestrahlung aufgrund eines Carcinoma in situ durchgeführt (1,8%).

2.3.7 Histologische Differenzierung des Tumors (Grading)

Ausprägung: gut differenziert (G1) / mittelgradig differenziert (G2) / schlecht differenziert (G3) / undifferenziert (G4)

Grading	Anzahl der Patienten	Prozent
G1 (gut differenziert)	19	17,4%
G2 (mittelgradig differenziert)	55	50,5%
G3 (schlecht differenziert)	30	27,5%
G4 (undifferenziert)	3	2,8%
fehlend	2	1,8%
gesamt	109	100,0%

Tabelle 7: Verteilung der Tumordifferenzierung

2.3.8 Behandlungskonzept

Ausprägung: kuratives Behandlungskonzept / palliatives Behandlungskonzept

97 Patienten (89%) wurden mit einer kurativen und 12 Patienten (11%) mit einer palliativen Zielsetzung behandelt. Eine Behandlung wurde als palliativ eingestuft, wenn bereits primär Fernmetastasen vorlagen oder der Allgemeinzustand des Patienten so desolat war, dass eine suffiziente Behandlung nicht möglich war.

2.3.9 Chirurgische Vorbehandlung

Ausprägung: komplette Tumorentfernung (R0-Resektion), inkomplette Tumorentfernung (R1- oder R2-Resektion), keine Tumorentfernung

Insgesamt unterzogen sich 72 Patienten einer chirurgischen Vorbehandlung, hierbei konnte der Tumor in 50 Fällen (45,9%) komplett entfernt werden, in 22 Fällen (20,2%)

erreichte der Tumor den Rand der Resektionspräparate. Bei 19 Patienten (17,4%) wurde der Befund als inoperabel eingeschätzt, weitere 4 Patienten (3,7%) lehnten eine Operation ab. Bei 14 Patienten mit niedrigen T-Stadien ohne Lymphknotenbefall wurde eine primäre Radiotherapie durchgeführt (12,8%).

2.3.10 Chemotherapeutische Behandlung

Ausprägung: Chemotherapie vor / nach / simultan zur Radiotherapie / keine Chemotherapie

Von 109 Patienten erhielten 97 keine Chemotherapie (89%). Weitere 8 Patienten (7,3%) wurden vor Bestrahlungsbeginn, je zwei weitere simultan zur und nach der Radiotherapie chemotherapeutisch (je 1,8%) behandelt.

2.3.11 Strahlenqualität

Ausprägung: Behandlung mit Gammastrahlung (Co60-Gerät) / Behandlung mit ultraharter Röntgenstrahlung (6 bzw. 10 MV) / Behandlung mit beiden Strahlenqualitäten / sonstige Strahlenarten (z.B. Neutronen)

Die Mehrzahl des Patientenkollektivs (49 Patienten) wurde über eine Telekobaltquelle bestrahlt (45%). 39 Patienten wurden am Linearbeschleuniger mit ultraharten Röntgenstrahlen behandelt (35,8%). Eine kombinierte Bestrahlung wurde bei weiteren 19 Patienten (17,4%) durchgeführt. 2 Patienten wurden mit anderen Strahlenarten behandelt (1,8%).

2.3.12 T-Stadien

Ausprägung: T1 bis T4 (s. I 2.4), Tx falls die Tumorausdehnung nicht bestimmbar ist. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der T-Stadien. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit bereits lokal weit fortgeschrittenen Tumoren im Stadium T3-T4 den Arzt aufgesucht haben.

T-Stadium	Anzahl der Patienten	Prozent	kumulierte Prozent
T1	23	21,1%	21,1%
T2	28	25,7%	46,8%
T3	35	32,1%	78,9%
T4	23	21,1%	100,0%
gesamt	109	100,0%	

Tabelle 8: T-Stadien (retrospektive Analyse)

2.3.13 N-Stadien

Ausprägung: N0 bis N3 (s. I 2.4), Nx falls Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung nicht festzulegen ist. Die Verteilung ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

N-Stadium	Anzahl der Patienten	Prozent	kumulierte Prozent
N0	63	57,8%	57,8%
N1	21	19,3%	77,1%
N2	18	16,5%	93,6%
N3	7	6,4%	100,0%
gesamt	109	100,0%	

Tabelle 9: N-Stadien (retrospektive Analyse)

2.4 Hämoglobinwerte

Zur Analyse wurden die Hämoglobinwerte herangezogen, deren Bestimmungszeitpunkt einen möglichst geringen Abstand zum Bestrahlungszeitraum aufwies. Wurde bei einem Patienten zusätzlich eine Vorbehandlung in Form einer Operation oder Chemotherapie durchgeführt, so wurde vorzugsweise ein Wert nach dieser Behandlung gewählt. Insgesamt ließen sich im Patientenkollektiv bei 95 Patienten Hb-Werte ermitteln, die vor oder während der Strahlentherapie bestimmt worden sind. Bei insgesamt 14 Patienten (12,8%) war kein Hämoglobinwert im Therapiezeitraum zu ermitteln.

Die ermittelten Werte reichten im Minimum von 8,9 g/dl bis zu 18 g/dl im Maximum. Der Median betrug 12,7 g/dl, der Mittelwert 12,9 g/dl und die Standardabweichung 1,99 g/dl. Die Verteilung der Hämoglobinwerte ist im folgenden Histogramm dokumentiert und folgt annähernd einer Normalverteilung.

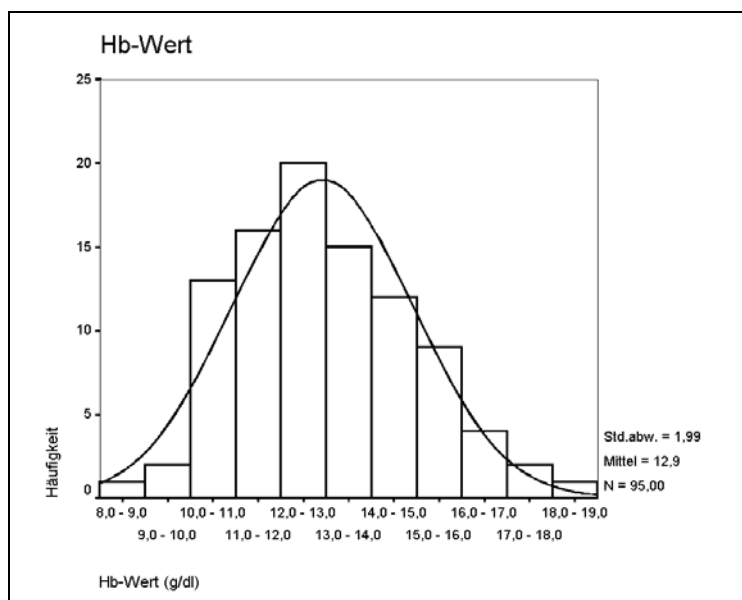


Abbildung 8: Verteilung der Hämoglobinwerte

Betrachtet man die Verteilung der Hämoglobinwerte bezüglich des Allgemeinzustandes (AZ) der Patienten, so liegt dieser bei Patienten mit guten AZ im Median bei 13,0 g/dl, bei mittlerem AZ bei 12,1 g/dl und bei Patienten mit schlechtem AZ bei 12,7 g/dl.

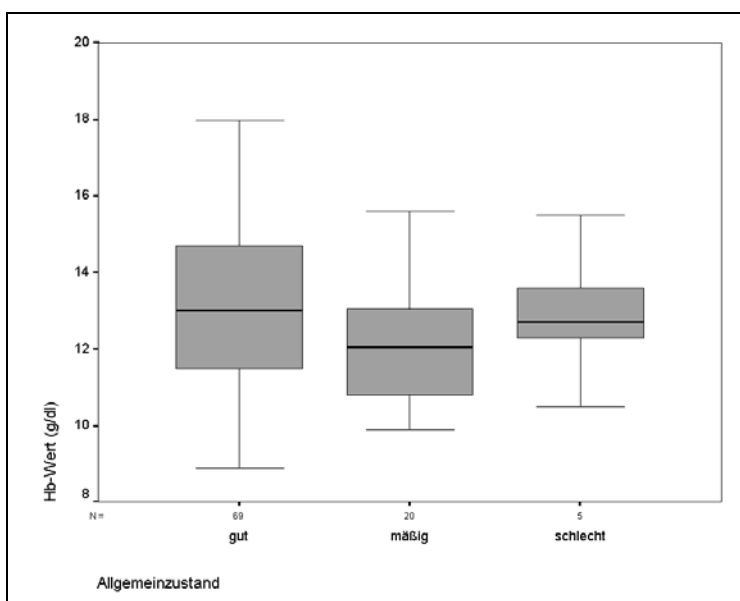


Abbildung 9: Streuung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand

3. Prospektive Analyse

3.1 Definition des Patientenkollektivs

Im Rahmen der multizentrischen randomisierten Studie MF 4449 wurden am Universitätsklinikum Münster im Zeitraum 1997 bis 2001 29 Patienten randomisiert. Ziel der Untersuchung war es zu ermitteln, ob eine Strahlentherapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durch die Korrektur bzw. Teilkorrektur der Anämie mittels Epoetin beta im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung verbessert werden kann. Das Patientenkollektiv umfasste anämische Patienten (Hb < 13 g/dl bei Männern bzw. < 12 g/dl bei Frauen) mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich (Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx), bei denen eine kurative postoperative oder alleinige Strahlentherapie vorgesehen ist. 28 Patienten wurden protokollgemäß behandelt, 1 Patient schied bei Behandlungsbeginn aus. Folgende Kriterien zur Teilnahme an der Studie sollten beachtet werden:

Einschlußkriterien:

- histologisch gesicherter Tumor im Bereich der Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx

- postoperative Bestrahlung fortgeschrittener Tumore (T3, T4, nodal positiv) oder alleinige Bestrahlung
- kurative Bestrahlungsintention
- Hämoglobinwert < 13 g/dl bei Männern oder < 12 g/dl bei Frauen am ersten Untersuchungstermin
- Alter ≥ 18
- Karnofsky-Performance-Index ≥ 60
- schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Prüfung nach vorhergehender Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung

Ausschlusskriterien:

- therapierefraktärer Hypertonus (diastolischer Blutdruck > 100 mmHg)
- Thrombozytenzahl > $750 \times 10^9 /l$
- Epilepsie
- Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol, Benzoesäure oder Benzalkoniumchlorid (Konservierungsstoffe in der Prüfsubstanz)
- gleichzeitige andere maligne Erkrankung
- Schwangerschaft oder nicht gewährleistete effektive Antikonzeption
- Zytostatika-Therapie innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studie

3.2 Design der Studie

Es handelt sich um eine doppelblinde Parallelgruppenstudie mit randomisierter Zuteilung zu den Behandlungsgruppen Epoetin beta und Placebo. Die Randomisation erfolgte nach Prüfzentrum und Tumorresektion (R0, R1/R2, definitive Strahlentherapie). Nach der Randomisation wurden die Patienten bis zum Abschluss der Strahlentherapie mit der Prüfmedikation behandelt. Die Gabe der Prüfmedikation wurde jeweils unterbrochen, wenn bestimmte Zielhämoglobinwerte (Männer ≥ 15 g/dl, Frauen ≥ 14 g/dl oder Anstieg ≥ 2 g/dl innerhalb einer Woche) erreicht wurden. Spätestens mit Beendigung der Strahlentherapie endete auch die Behandlung mit der Prüfmedikation. Zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit der Prüfmedikation sollte die für den

Patienten vorgesehene Strahlentherapie begonnen werden. Während der Therapiephase mit den Prüfmedikamenten und / oder der Bestrahlung wurden wöchentliche Untersuchungen durchgeführt. Hier wurde die Bestrahlungstoxizität erfasst (RTOG score) sowie die Laboruntersuchungen veranlasst. Nach Ablauf der Therapiephase und Beendigung der Bestrahlung schloss sich die Nachbeobachtungsphase an. Hier wurden die Nachuntersuchungen in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Der genaue Ablauf ist auf Seite 46 (Abbildung 10) abgebildet.

Die Durchführbarkeit der Behandlung sowie die dabei gemachten Beobachtungen werden im Folgenden beschrieben.

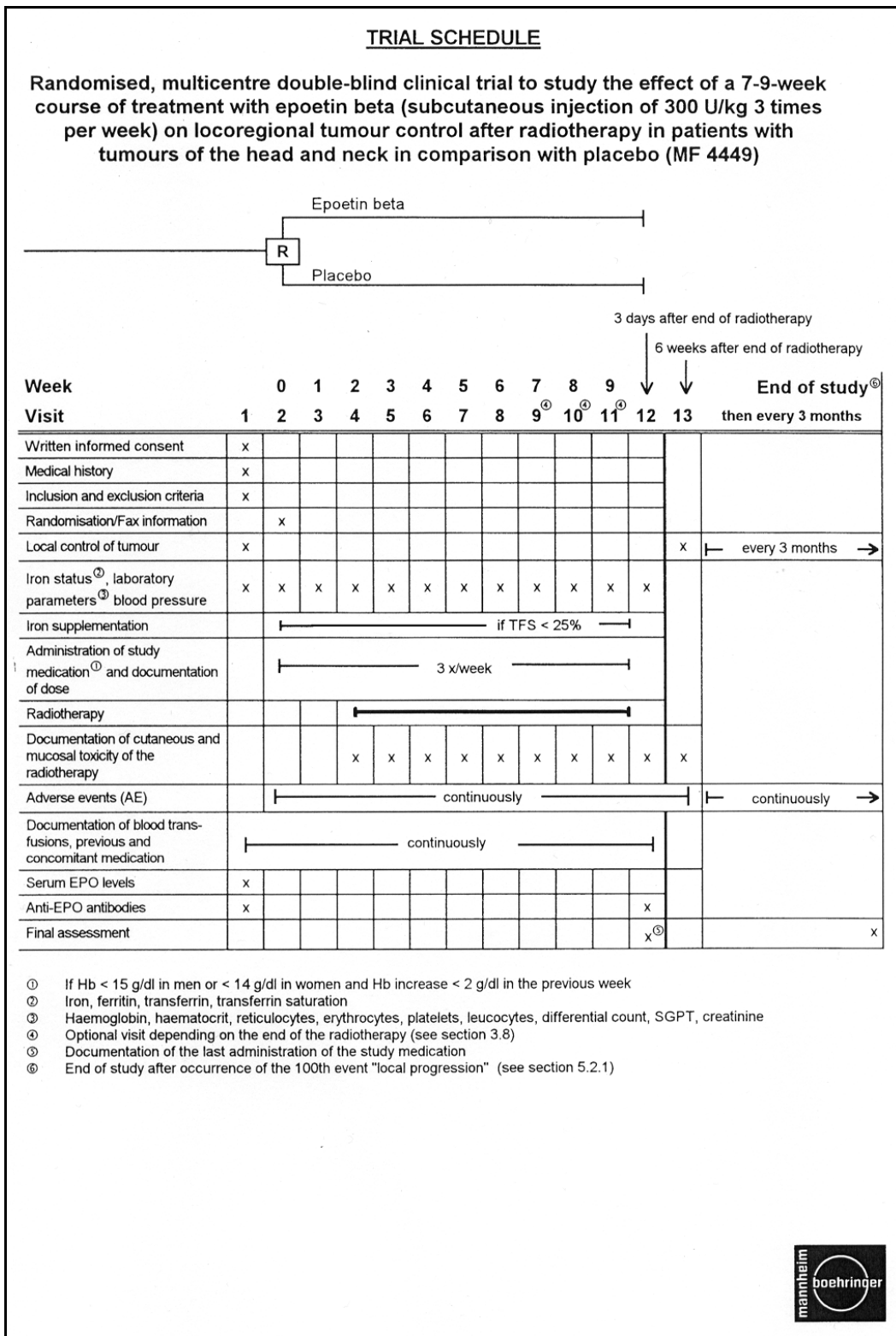


Abbildung 10: Studienplan MF 4449

3.2.1 Dosierung

Nach randomisierter Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erhielten die Patienten die ihnen gemäß ihrer Patientenummer zugeordnete Prüfmedikation: Epoetin beta (3 x 300 U/kg KG und Woche s.c.) bzw. die dieser Dosierung entsprechenden Menge an Placebo-Lösung subkutan. Es sollte möglichst ein schneller Anstieg des Hämoglobins angestrebt werden, bei Erreichen oder Überschreiten des Zielhämoglobinwertes (Männer ≥ 15 g/dl, Frauen ≥ 14 g/dl oder Anstieg ≥ 2 g/dl innerhalb einer Woche) wurde die Prüfmedikation abgesetzt. Fällt der Hämoglobinwert während der Strahlentherapie wieder unter diese Werte, sollte er auch möglichst schnell wieder korrigiert werden. Aus diesem Grund wurde eine Dosis gewählt, bei der in zahlreichen Studien Hämoglobinanstieg von 1-2 g/dl innerhalb von 14 Tagen erreicht wurden. Ein deutlicher Anstieg der Hämoglobins nach Epoetin beta Therapie wurde auch bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren berichtet [79].

3.2.2 Strahlentherapie

Bei allen Patienten erfolgte die Lagerung mit einem Maskensystem. Anschließend erfolgte die Simulation der Bestrahlungsfelder. Bei der postoperativen Radiotherapie wurden hierbei folgende Feldgrenzen beachtet:

Feldgrenze	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
cranial	harter Gaumen	Boden der Keilbeinhöhle	Kieferwinkel	Kieferwinkel
caudal	Os hyoideum	Os hyoideum	Os hyoideum	HWK 6
ventral	Tumor mit 2 cm Sicherheitssaum	2/3 der Mandibula	2/3 der Mandibula	2/3 der Mandibula
dorsal	Rachenhinterwand bzw. Dornfortsätze der HWS	Rachenhinterwand bzw. Dornfortsätze der HWS	Rachenhinterwand bzw. Dornfortsätze der HWS	Rachenhinterwand bzw. Dornfortsätze der HWS

Tabelle 10: Standardfeldgrenzen

Die Bestrahlung erfolgt zunächst über zwei seitlich opponierende Felder. Anschließend wird nach 36 Gy HD zur Schonung des Myelons eine Feldteilung durchgeführt, wobei das ventrale Zielvolumen in selber Technik mit weiteren 24 Gy HD und die hinteren Halsanteile mit Elektronen bestrahlt werden (Retروفelder). Die wöchentliche

Fraktionierung beträgt 5 x 2 Gy HD. Bei postoperativen Bestrahlungen wurde im Bereich der primär tumorbefallenen Region eine Dosis von 60 Gy HD appliziert. Bei non-in-sano Resektionen mit residuellen Tumorbefunden (R1/R2-Resektion) erfolgte im Anschluss eine zusätzliche Boostung der Tumorreste mit weiteren 6-10 Gy HD. Simultan werden die caudalen Lymphabflußwege über ein AP-Stehfeld mit 54 Gy ED bestrahlt.

Bei der alleinigen Strahlenbehandlung wird je nach therapeutischer Zielsetzung eine Dosis von bis zu 70,2-72 Gy HD erreicht.

3.3 Patientengut mit untersuchten Parametern

Folgende Parameter wurden für das Patientenkollektiv ermittelt. Nicht eruierbare Informationen wurden als „fehlend“ gekennzeichnet.

3.3.1 Geschlecht

Ausprägung: männlich / weiblich

Von 28 behandelten Patienten waren 25 männlich (89,3%) und 3 weiblich (10,7%), dies entspricht einem Verhältnis von 8,6 : 1.

3.3.2 Alter

Alter des Patienten bei Behandlungsbeginn. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren, das Minimum bei 37 Jahren, das Maximum bei 81 Jahren. Ein Altersgipfel liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt.

3.3.3 Nikotinabusus

Ausprägung: kein Nikotinkonsum / regelmäßiger Nikotinkonsum

17 Patienten waren Raucher (60,7%), 11 Patienten rauchten nicht (39,3%). Dies entspricht einem Verhältnis von 1,5 : 1.

3.3.4 Tumorlage

Ausprägung: Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx

Bei 4 Patienten war der Tumor in der Mundhöhle lokalisiert (13,8%), bei 11 im Oropharynx (37,9%). Im Hypopharynx waren 5 Tumoren gelegen (17,2%) und bei 9 Patienten wurde ein Larynx-Karzinom diagnostiziert (31,0%).

3.3.5 T-Stadien

Ausprägung: T1 bis T4 (s. I 2.4), Tx falls die Tumorausdehnung nicht bestimmbar ist. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der T-Stadien:

T-Stadium	Anzahl der Patienten	Prozent	kumulierte Prozent
T1	5	17,2%	17,2%
T2	10	34,5%	51,7%
T3	6	20,7%	72,4%
T4	8	27,6%	100,0%
gesamt	29	100,0%	

Tabelle 11: T-Stadien (prospektive Analyse)

3.3.6 N-Stadien

Ausprägung: N0 bis N3 (s. I 2.4), Nx falls Ausdehnung der Lymphknoten-metastasierung nicht festzulegen ist. Die Verteilung ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

N-Stadium	Anzahl der Patienten	Prozent	kumulierte Prozent
N0	10	34,5%	34,5%
N1	7	24,1%	58,6%
N2	12	41,4%	100,0%
N3	0	0,0%	100,0%
gesamt	29	100,0%	

Tabelle 12: N-Stadien (prospektive Analyse)

3.3.7 Chirurgische Vorbehandlung

Ausprägung: komplette Tumorentfernung (R0-Resektion), inkomplette Tumorentfernung (R1- oder R2-Resektion), keine Tumorsektion

Alle 28 Patienten unterzogen sich einer chirurgischen Vorbehandlung. Bei 21 Patienten konnte eine R0-Resektion erzielt werden (75%), 7 Patienten erreichten einen R1-Resektion (25%). Inoperable Patienten wurden im Rahmen dieses Behandlungsprotokolls nicht behandelt.

3.3.8 Histologische Differenzierung des Tumors (Grading)

Ausprägung: gut differenziert (G1) / mittelgradig differenziert (G2) / schlecht differenziert (G3) / undifferenziert (G4)

Bei einem Patienten war ein gut differenzierter Tumor diagnostiziert worden (3,4%), bei 20 Patienten war der Tumor mittelgradig differenziert (69%), bei 8 Patienten war eine schlechte Differenzierung aufgetreten (27,6%).

3.3.9 Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte

Ausprägung: Zielhämoglobinwert erreicht / nicht erreicht

Während der Behandlung mit der Prüfmedikation erreichten 17 Patienten den angestrebten Hämoglobinwert (60,7%), 11 Patienten blieben unterhalb dieses Wertes (39,3%).

Vor Behandlungsbeginn wurden die Hb- und Hk-Werte ermittelt. Die Hb-Werte lagen im Median bei 11,4 g/dl, Das Maximum lag bei 12,9 g/dl, das Minimum bei 8,9 g/dl, die Standardabweichung beträgt 1,07. Der Hk-Wert lag im Median bei 35,6%, das Maximum betrug 41,6%, das Minimum 28,2%. Die Standardabweichung liegt bei 3,5.

III Ergebnisse

1. Retrospektive Analyse

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs lag bei 27 Monaten, das Maximum betrug hierbei 145 Monate, das Minimum 0 Monate für 2 Patienten bei denen keine Nachsorge durchgeführt worden ist und wo auch keine weiteren Informationen über Hausarzt und HNO-Klinik zu erhalten waren. Für ereignisfreie Patienten lag die Nachbeobachtungszeit im Median bei 73 Monaten (10-145 Monate). Ein Drittel der Patienten wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren und länger regelmäßig kontrolliert.

1.1 Remissionsraten

Folgende Behandlungsergebnisse wurden bei dem Patientenkollektiv (n=109) beobachtet. Bei insgesamt 56 Patienten (51,4%) konnte eine komplette Remission erzielt werden. Bei weiteren 23 Patienten (21,1%) wurde eine partielle Remission beobachtet. Bei 18 Patienten (16,5%) konnte ein weiteres Tumorwachstum verhindert werden. Bei 11 Patienten (10,1%) wurde eine Progression der Erkrankung (lokaler Progress bzw. Fernmetastasierung) verzeichnet. Bei einem Patienten (0,9%) konnte keine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf gemacht werden.

		T1	T2	T3	T4	gesamt
CR	Pat.-Anzahl	18	20	16	8	62
	% von Response	29,0%	32,3%	25,8%	12,9%	100,0%
	% von T-Stadium	78,3%	74,1%	45,7%	34,8%	57,4%
PR	Pat.-Anzahl	4	4	7	3	18
	% von Response	22,2%	22,2%	38,9%	16,7%	100,0%
	% von T-Stadium	17,4%	14,8%	20,0%	13,0%	16,7%
NC	Pat.-Anzahl		2	8	8	18
	% von Response		11,1%	44,4%	44,4%	100,0%
	% von T-Stadium		7,4%	22,9%	34,8%	16,7%
PD	Pat.-Anzahl	1	1	4	4	10
	% von Response	10,0%	10,0%	40,0%	40,0%	100,0%
	% von T-Stadium	4,3%	3,7%	11,4%	17,4%	9,3%
gesamt	Pat.-Anzahl	23	27	35	23	108
	% von Response	21,3%	25,0%	32,4%	21,3%	100,0%
	% von T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 13: Kreuztabelle Remissionsstatus in Relation zum T-Stadium

1.2 Hämoglobinwerte in Relation zum Erkrankungsstadium

Stadium	Hb-Wert, Median	Pat.-Anzahl
I	14,9 g/dl	17
II	12,6 g/dl	11
III	12,1 g/dl	26
IV	12,3 g/dl	40

Tabelle 14: Verteilung der medianen Hb-Werte

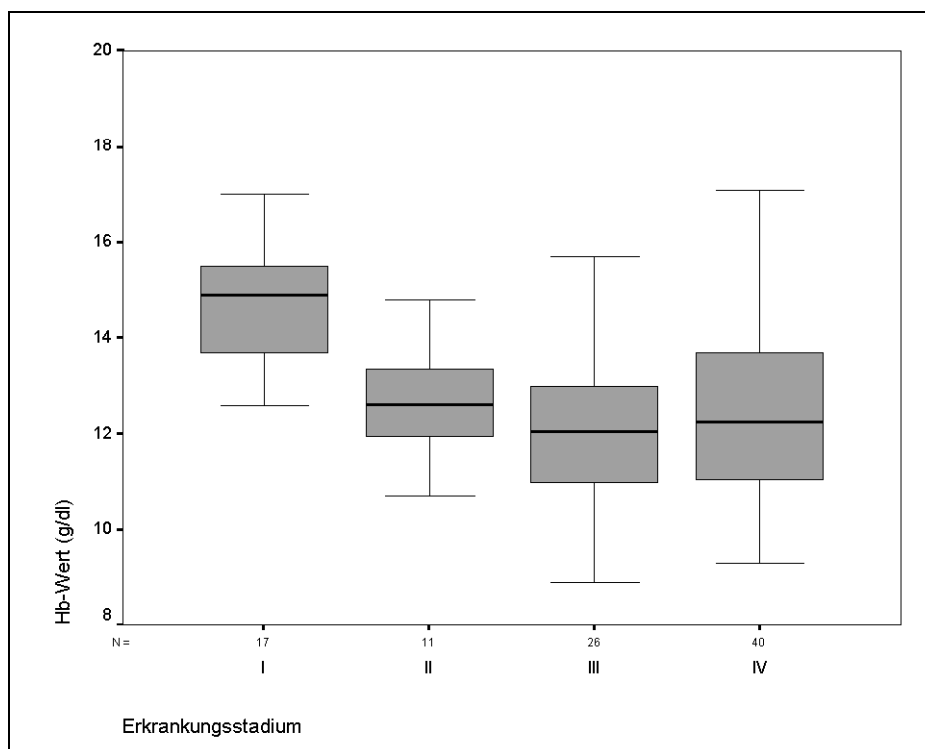


Abbildung 11: Verteilung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

1.3 Univariate Analyse

Im Folgenden werden die prognostischen Parameter (im weiteren als Variablen bezeichnet) mit den entsprechenden Ausprägungen unter Zuhilfenahme eines kommerziellen Statistikprogramms auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben, das tumorspezifische Überleben und das krankheitsfreie Überleben hin untersucht.

1.3.1 Unspezifisches Gesamtüberleben

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Auswertungen des Patientenkollektives. In Tabelle 15 sind zunächst die unspezifischen Überlebensraten aufgeführt. Die unspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt ohne die Berücksichtigung weiterer Faktoren bei 36,24%. Das mediane Überleben betrug 28 Monate. Betrachtet man nur die kurativ behandelten Patienten, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40,78% und das mediane Überleben bei 38 Monaten. Für die Berechnung der weiteren Überlebenszeiten gehen im Folgenden nur die kurativ behandelten Patienten mit ein.

Tabelle 15: unspezifische Überlebensraten

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Konzept	kurativ	97 / 109	38	40,78%	0,0000 h.sign.
	palliativ	12 / 109	5	0,00%	
Geschlecht	männlich	84 / 97	32	35,31%	0,0051 sign.
	weiblich	13 / 97	--	76,92%	
T-Stadium	1	23 / 97	63	51,24%	0,2098 n.sign.
	2	28 / 97	44	43,63%	
	3	29 / 97	22	41,38%	
	4	17 / 97	21	23,53%	
N-Stadium	0	60 / 97	52	48,54%	0,0204 sign.
	1	18 / 97	16	33,33%	
	2	16 / 97	12	20,00%	
	3	3 / 97	46	33,33%	
Stadium	0	1 / 97	63	100,00%	0,0318 sign.
	I	19 / 97	--	57,02%	
	II	19 / 97	52	48,89%	
	III	26 / 97	32	42,31%	
	IV	32 / 97	15	23,21%	
Resektionsgrad	R0	47 / 97	58	48,88%	0,0256 sign.
	R1 / R2	20 / 97	12	29,17%	
	inoperabel	12 / 97	16	16,67%	
	prim. Bestr.	4 / 97	63	57,14%	
	OP abgelehnt	14 / 97	33	25,00%	
Grading	I	16 / 95	--	66,67%	0,0397 sign.
	II	51 / 95	34	30,59%	
	III	25 / 95	25	44,00%	
	IV	3 / 95	20	0,00%	
Hb-Wert > 13 g/dl	ja	37 / 84	80	53,92%	0,0118 sign.
	nein	47 / 84	24	30,41%	
Hb-Wert > 12 g/dl	ja	56 / 84	63	51,38%	0,0024 sign.
	nein	28 / 84	15	19,64%	
Hb-Wert > 11 g/dl	ja	68 / 84	58	49,56%	0,0000 h.sign.
	nein	16 / 84	10	0,00%	

1.3.2 Tumorspezifisches Überleben

Die spezifische 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 46,68%. Das mediane Überleben beträgt 49 Monate. Betrachtet man nur die kurativ behandelten Patienten, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 52,86% und das mediane Überleben bei 74 Monaten. Für die Berechnung der weiteren Überlebenszeiten gehen im Folgenden nur die kurativ behandelten Patienten mit ein.

Tabelle 16: spezifische Überlebensraten

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Konzept	kurativ	97 / 109	74	52,86%	0,0000 h.sign.
	palliativ	12 / 109	5	0,00%	
Geschlecht	männlich	84 / 97	58	48,50%	0,0442 sign.
	weiblich	13 / 97	--	76,92%	
T-Stadium (s. Abbildung 12)	1	23 / 97	--	73,40%	0,0140 sign.
	2	28 / 97	91	55,80%	
	3	29 / 97	40	49,29%	
	4	17 / 97	21	29,41%	
N-Stadium	0	60 / 97	--	64,08%	0,0035 sign.
	1	18 / 97	16	38,10%	
	2	16 / 97	33	26,94%	
	3	3 / 97	46	33,33%	
Stadium (s. Abbildung 13)	0	1 / 97	63	100,00%	0,0024 sign.
	I	19 / 97	--	81,41%	
	II	19 / 97	--	60,95%	
	III	26 / 97	74	51,03%	
	IV	32 / 97	22	30,19%	
Resektionsgrad	R0	47 / 97	102	62,75%	0,0399 sign.
	R1 / R2	20 / 97	22	39,68%	
	inoperabel	12 / 97	16	31,25%	
	prim. Bestr.	4 / 97	--	63,49%	
	OP abgelehnt	14 / 97	33	50,00%	
Grading	I	16 / 95	--	84,85%	0,0081 sign.
	II	51 / 95	49	43,33%	
	III	25 / 95	91	52,41%	
	IV	3 / 95	20	0,00%	

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Hb-Wert > 13 g/dl	ja	37 / 84	--	69,04%	0,0138 sign.
	nein	47 / 84	40	41,03%	
Hb-Wert > 12 g/dl	ja	56 / 84	--	61,21%	0,0507 n.sign.
	nein	28 / 84	28	35,92%	
Hb-Wert > 11 g/dl (s. Abbildung 14)	ja	68 / 84	--	62,16%	0,0001 h.sign.
	nein	16 / 84	13	0,00%	

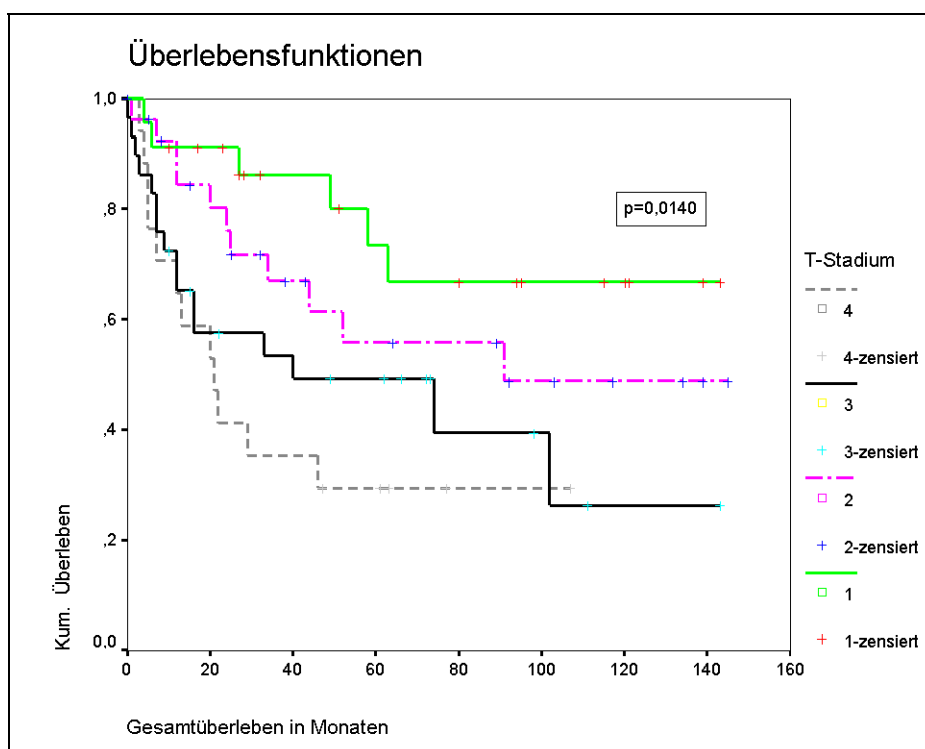


Abbildung 12

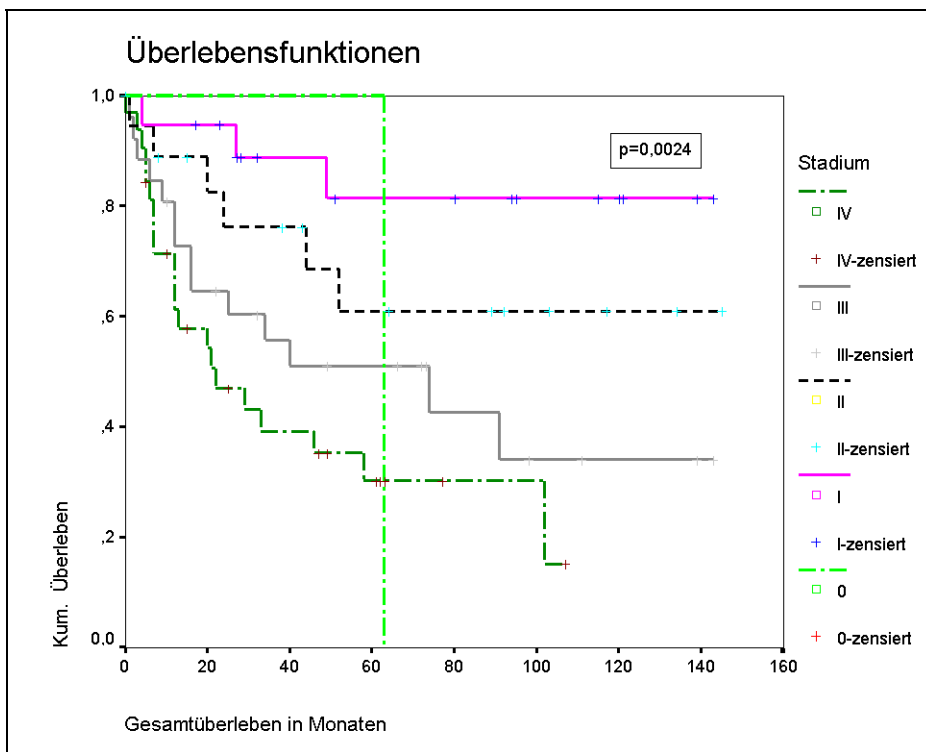


Abbildung 13

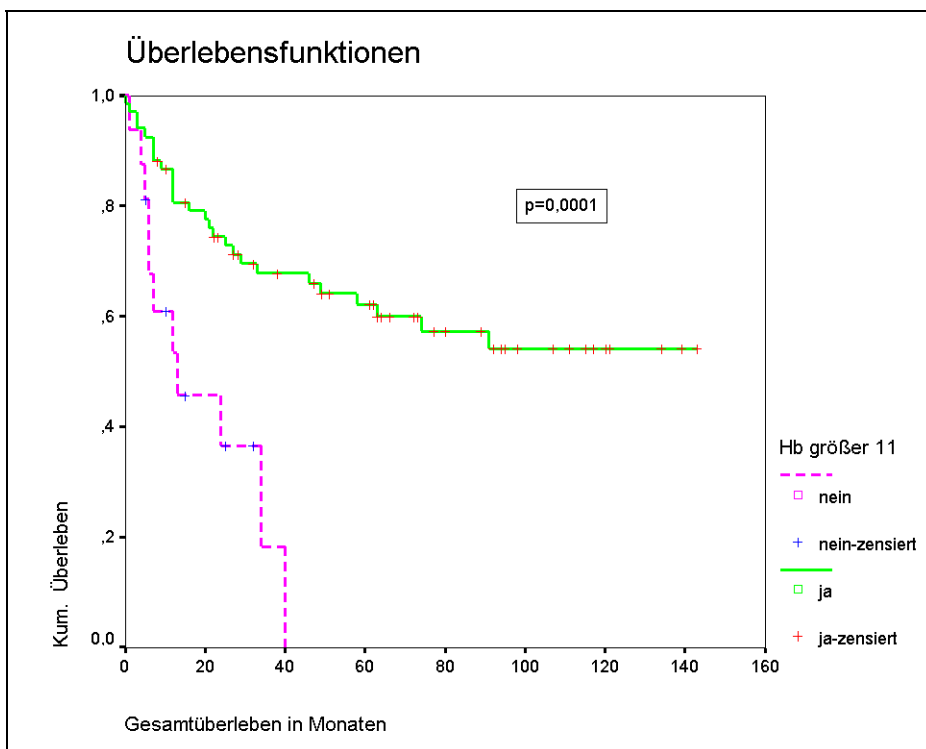


Abbildung 14

1.3.3 Progressfreies Überleben

Die 5-Jahre-Überlebensrate bezüglich des progressfreien Überlebens beträgt 38,18%. Der Median liegt bei 20 Monaten. Betrachtet man nur die kurativ behandelten Patienten, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 43,13% und das mediane Überleben bei 28 Monaten. Für die Berechnung der weiteren Überlebenszeiten gehen im Folgenden nur die kurativ behandelten Patienten mit ein.

Tabelle 17: progressfreies Überleben

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Konzept	kurativ	97 / 109	28	43,13%	0,0000 h.sign.
	palliativ	12 / 109	1	0,00%	
Geschlecht	männlich	87 / 97	18	37,28%	0,0167 sign.
	weiblich	13 / 97	--	76,92%	
T-Stadium	1	23 / 97	59	48,93%	0,0617 n.sign.
	2	28 / 97	76	51,87%	
	3	29 / 97	30	42,44%	
	4	17 / 97	5	23,53%	
N-Stadium	0	60 / 97	--	53,26%	0,0025 sign.
	1	18 / 97	4	27,78%	
	2	16 / 97	9	26,04%	
	3	3 / 97	11	33,33%	
Stadium	0	1 / 97	59	100,00%	0,0104 sign.
	I	19 / 97	--	61,24%	
	II	19 / 97	--	53,66%	
	III	26 / 97	37	48,20%	
	IV	32 / 97	5	25,40%	
Resektionsgrad	R0	47 / 97	76	50,24%	0,0927 n.sign.
	R1 / R2	20 / 97	5	35,00%	
	inoperabel	12 / 97	7	22,22%	
	prim. Bestr.	4 / 97	59	48,98%	
	OP abgelehnt	14 / 97	3	25,00%	
Grading	I	16 / 95	--	72,32%	0,0185 sign.
	II	51 / 95	23	37,36%	
	III	25 / 95	18	41,89%	
	IV	3 / 95	5	0,00%	

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Hb-Wert > 13 g/dl	ja	37 / 84	--	52,63%	0,0420 sign.
	nein	47 / 84	11	34,59%	
Hb-Wert > 12 g/dl	ja	56 / 84	28	45,33%	0,1368 n.sign.
	nein	28 / 84	10	37,85%	
Hb-Wert > 11 g/dl (s. Abbildung 15)	ja	68 / 84	30	47,22%	0,0077 sign.
	nein	16 / 84	3	0,00%	

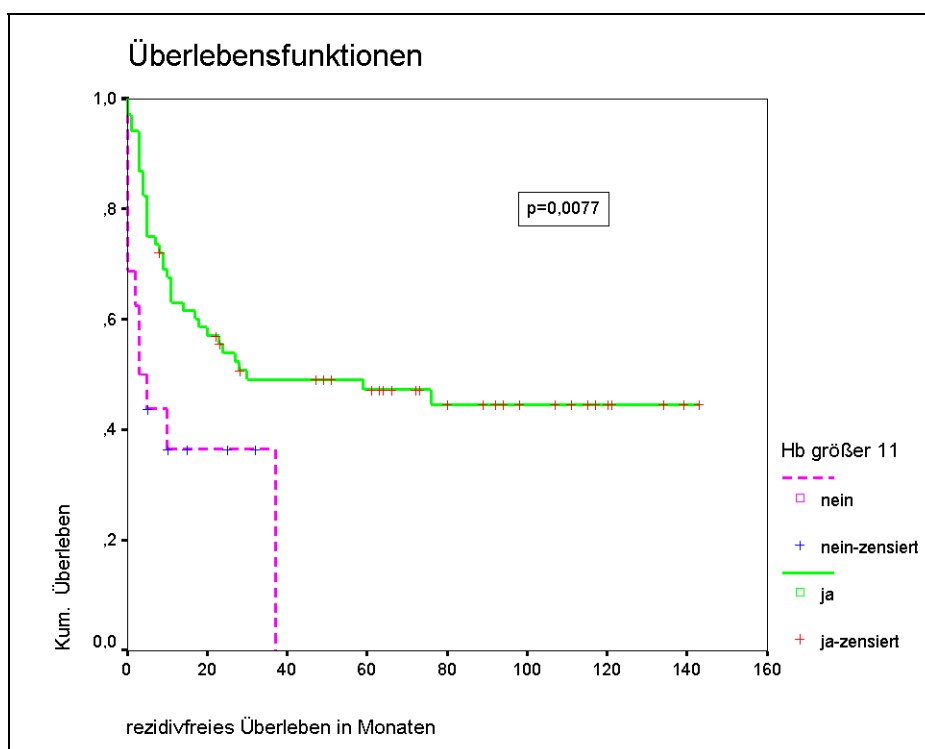


Abbildung 15

1.3.4 Lokal progressfreies Überleben

Die 5-Jahre-Überlebensrate bezüglich des lokal progressfreien Überlebens beträgt 47,72%. Der Median liegt bei 37 Monaten. Betrachtet man nur die kurativ behandelten Patienten, so liegt die 5-Jahre-Überlebensrate bei 51,64%, der Median wird nicht erreicht. Für die Berechnung der weiteren Überlebenszeiten gehen im Folgenden nur die kurativ behandelten Patienten mit ein.

Tabelle 18: lokal progressfreies Überleben

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Konzept	kurativ	97 / 109	28	51,64%	0,0006 h.sign.
	palliativ	12 / 109	3	0,00%	
Geschlecht	männlich	87 / 97	37	47,02%	0,0859 n.sign.
	weiblich	13 / 97	--	76,92%	
T-Stadium	1	23 / 97	--	57,80%	0,0944 n.sign.
	2	28 / 97	--	59,17%	
	3	29 / 97	--	50,75%	
	4	17 / 97	7	32,09%	
N-Stadium	0	60 / 97	--	61,67%	0,0266 sign.
	1	18 / 97	9	35,71%	
	2	16 / 97	11	34,42%	
	3	3 / 97	11	33,33%	
Stadium	0	1 / 97			0,0731 n.sign.
	I	19 / 97	--	61,24%	
	II	19 / 97	--	63,73%	
	III	26 / 97	--	54,39%	
	IV	32 / 97	9	35,53%	
Resektionsgrad	R0	47 / 97	--	62,47%	0,0177 sign.
	R1 / R2	20 / 97	9	43,31%	
	inoperabel	12 / 97	7	22,22%	
	prim. Bestr.	4 / 97	--	64,29%	
	OP abgelehnt	14 / 97	3	25,00%	
Grading	I	16 / 95	--	77,14%	0,0128 sign.
	II	51 / 95	23	42,47%	
	III	25 / 95	--	58,73%	
	IV	3 / 95	5	0,00%	

Faktor	Ausprägung	Patientenanzahl	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Hb-Wert > 13 g/dl	ja	37 / 84	--	56,14%	0,3007 n.sign.
	nein	47 / 84	20	46,07%	
Hb-Wert > 12 g/dl	ja	56 / 84	--	52,74%	0,5159 n.sign.
	nein	28 / 84	37	47,21%	
Hb-Wert > 11 g/dl (s. Abbildung 16)	ja	68 / 84	--	56,31%	0,0047 sign.
	nein	16 / 84	5	0,00%	

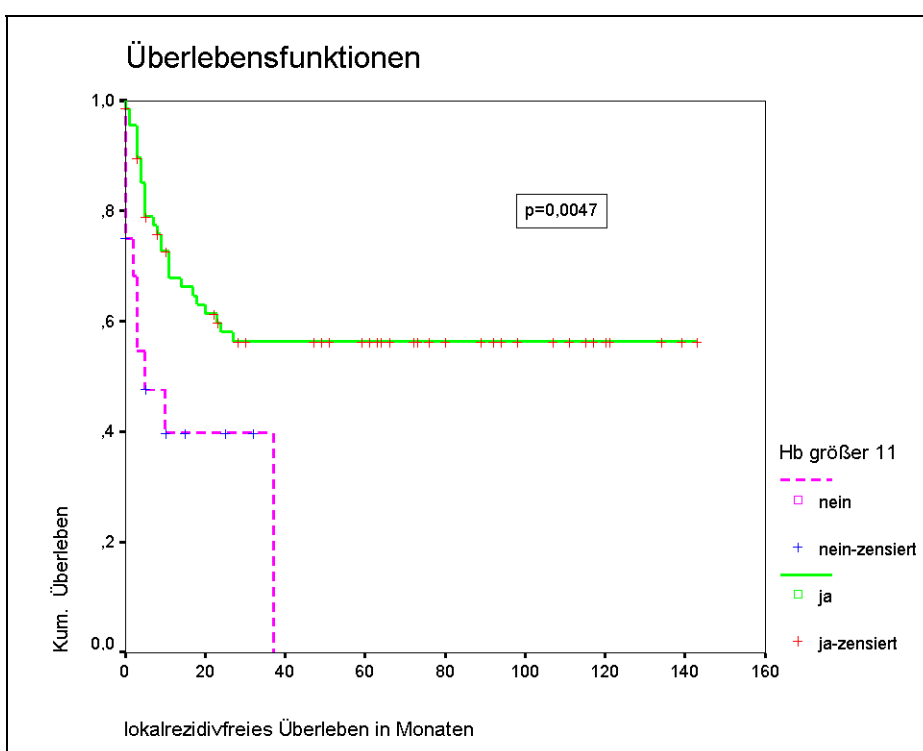


Abbildung 16

1.4 Multivariate Analyse

Da in den univariaten Analysen mehrere Faktoren einen signifikanten Einfluss ausüben, ist es interessant und wichtig, ob die einzelnen Faktoren unabhängig die Überlebenszeit bzw. den progressfreien Zeitraum beeinflussen. Hierzu wurde der Cox-Regression angewandt. In die Berechnung der Überlebenszeiten gehen hier wiederum nur die unter kurativen Aspekten behandelten Patienten ein.

Bezüglich des tumorspezifischen Überlebens zeigt sich, dass das T- bzw. N-Stadium, der Resektionsstatus und ein Hämoglobinwert unterhalb 11 g/dl einen unabhängigen Einfluss ausüben.

Variable	p	rel. Risiko	95% CI	
Histol. Grading	0,537	1,173	0,707-1,946	Gesamtmodell
Geschlecht	0,372	0,550	0,148-2,047	
N-Stadium	0,048	1,433	1,003-2,048	endgültiges Modell
T-Stadium	0,000	2,184	1,424-3,348	
Resektionsstatus	0,006	1,304	1,081-1,573	
Hb-Wert < 11 g/dl	0,000	4,659	2,092-10,373	

Tabelle 19: tumorspezifisches Überleben

Hinsichtlich der progressfreien Überlebenszeit sinkt das Signifikanzniveau für mehrere Faktoren, so dass sich hier nur noch bezüglich des N-Stadiums ein unabhängiger Einfluss nachweisen lässt.

Variable	p	rel. Risiko	95% CI	
Hb-Wert < 11 g/dl	0,605	1,269	0,514-3,131	Gesamtmodell
Histol. Grading	0,164	1,384	0,876-2,188	
Geschlecht	0,386	0,588	0,177-1,952	
N-Stadium	0,060	1,335	0,988-1,806	endgültiges Modell

Tabelle 20: progressfreies Überleben

Auch in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle zeigt sich, dass das N-Stadium und der Resektionsstatus einen unabhängigen Einfluss ausüben. Ein unabhängiger Einfluss des Hämoglobinwertes kann auch hier nicht sicher nachgewiesen werden.

Variable	p	rel. Risiko	95% CI	
Histol. Grading	0,662	1,119	0,677-1,850	Gesamtmodell
Hb-Wert < 11 g/dl	0,228	1,804	0,691-4,706	
Resektionsstatus	0,049	1,159	1,001-1,342	endgültiges Modell
N-Stadium	0,010	1,600	1,119-2,290	

Tabelle 21: lokal progressfreies Überleben

2. Prospektive Analyse

28 Patienten sind im Rahmen der Studie behandelt worden, 1 Patient war bei Behandlungsbeginn ausgeschieden und fällt daher bei den Überlebensraten aus den Berechnungen heraus. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 33,5 Monaten für das Gesamtkollektiv und bei 46 Monaten für ereignisfreie Patienten, das Maximum liegt bei 63 Monaten, das Minimum bei 5 Monaten.

2.1 Remissionsraten

Ausprägung: CR / PR / NC / PD/ keine Angaben

Bei 24 Patienten (85,7%) konnte eine komplette Remission erzielt werden, bei weiteren 4 Patienten (14,3%) kam es zu einer partiellen Remission.

2.2 Nebenwirkungen

Bei dem Patientenkollektiv erfolgte eine regelmäßige Dokumentation der akuten Nebenwirkungen wie Dermatitis und Mukositis. Die Einteilung erfolgte gemäß den RTOG Richtlinien:

Toxizitätsgrad	0	1	2	3	4
Dermatitis	normal	leichtes Erythem, Epilation, trockene Desquamation	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolysen	tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose
Mukositis	normal	geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen	schmerzhafte fleckige Mukositis	konfluierende fibrinöse Mukositis	tiefe Ulcera, Hämorrhagie

Tabelle 22: Nebenwirkungen (Einteilung RTOG)

Bei 12 Patienten wurde eine Grad 1 Dermatitis dokumentiert (21,4%), Grad 2 trat bei 14 Patienten auf (50%), während eine drittgradige Dermatitis nur bei 2 Patienten beobachtet wurde (7,1%).

Eine Mukositis Grad 1 trat bei 6 Patienten auf (21,4%), Grad 2 wurde bei 18 Patienten beobachtet (64,3%), Grad 3 trat bei 3 Patienten auf (10,7%), lediglich ein Patient entwickelte eine Grad 4 Mukositis (3,6%).

2.3 Univariate Analyse

2.3.1 Die unspezifischen und spezifischen Überlebensraten des Patientenkollektives

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Auswertungen des gesamten Patientenkollektives in Tabellen (Tabelle 23 und Tabelle 24) aufgeführt und die wichtigsten Punkte im Anschluss an die Tabellen zusammengefasst. Zusätzlich werden verschiedene Faktoren mit Hilfe von Grafiken illustriert.

Die unspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt (ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren) bei 58,53%. Die spezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt hingegen bei 72,46%. Das mediane Überleben wurde im Beobachtungszeitraum zum Teil nicht erreicht, da insgesamt nur 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 23: unspezifische Überlebensraten

Faktor	Ausprägung	Anzahl der Patienten	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Geschlecht	männlich	25 / 28	-	59,16%	0,9107 n.sign.
	weiblich	3 / 28	31	50,00%	
T-Stadium (s. Abbildung 17)	T1	5 / 28	-	60,00%	0,8775 n.sign.
	T2	10 / 28	36	45,71%	
	T3	5 / 28	-	80,00%	
	T4	8 / 28	-	70,00%	
N-Stadium	N0	10 / 28	-	51,43%	0,9706 n.sign.
	N1	7 / 28	-	57,14%	
	N2	11 / 28	-	60,61%	
	N3	0 / 28	-	-	
Resektionsgrad	R0	21 / 28	-	64,63%	0,0727 n.sign.
	R1	7 / 28	22	42,86%	
Tumorkalisation	Larynx	8 / 28	-	83,33%	0,1180 n.sign.
	Hypopharynx	5 / 28	-	75,00%	
	Oropharynx	12 / 28	36	40,00%	
	Mundhöhle	3 / 28	7	33,33%	
Ziel Hb (s. Abbildung 18)	nicht erreicht	11 / 28	-	61,36%	0,7053 n.sign.
	erreicht	17 / 28	-	56,62%	

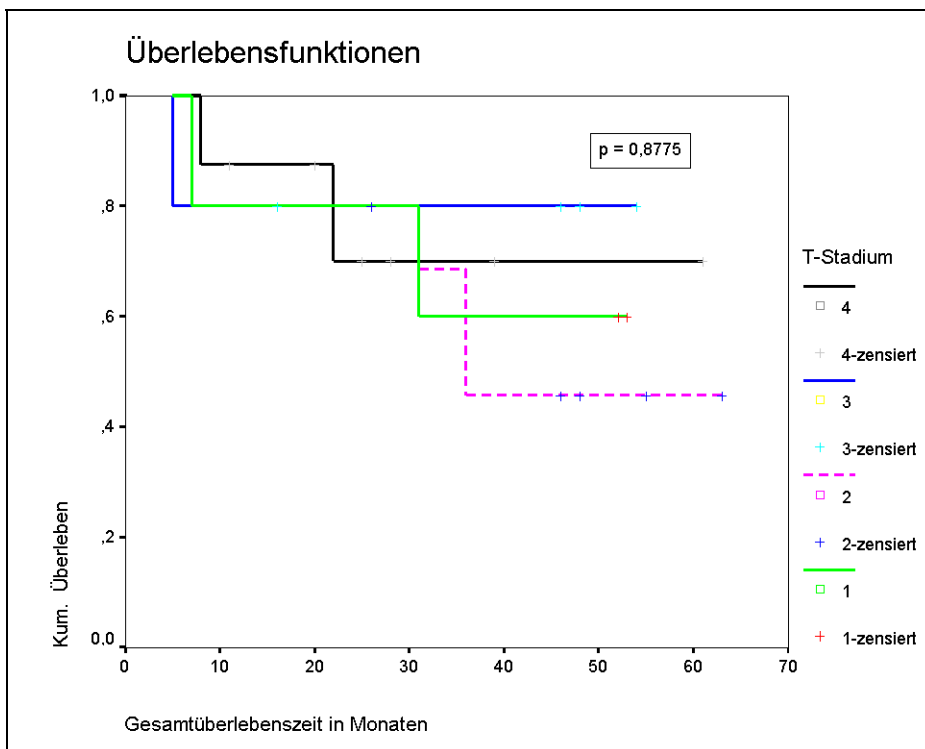


Abbildung 17

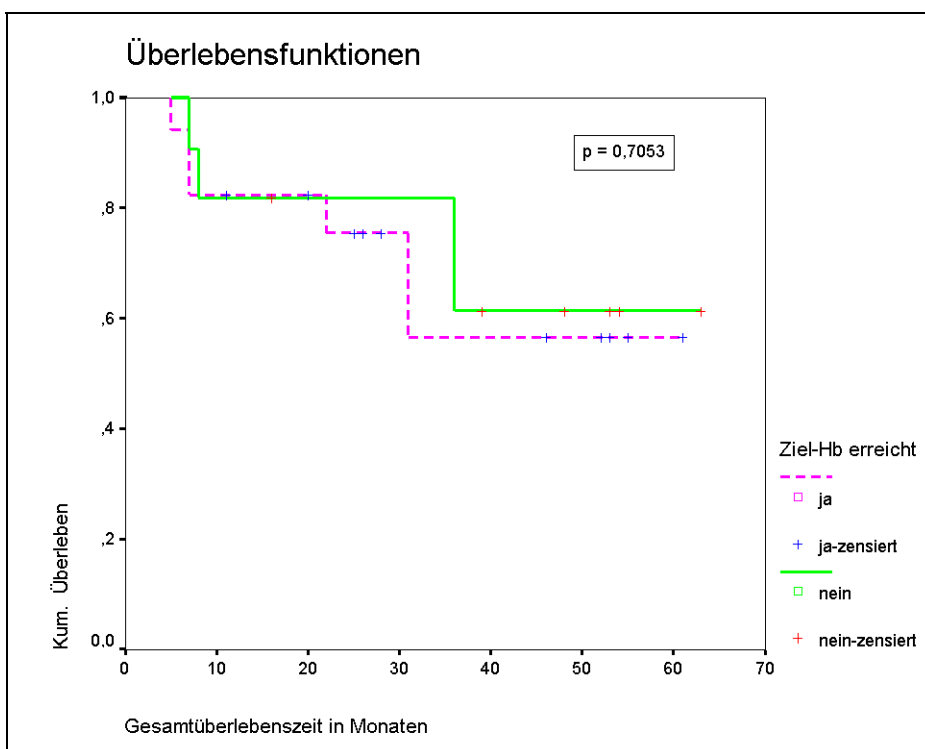


Abbildung 18

Tabelle 24: spezifische Überlebensraten

Faktor	Ausprägung	Anzahl der Patienten	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Geschlecht	männlich	25 / 28	-	69,50%	0,3372 n.sign.
	weiblich	3 / 28	-	100,00%	
T-Stadium	T1	5 / 28	-	80,00%	0,9840 n.sign.
	T2	10 / 28	-	66,67%	
	T3	5 / 28	-	80,00%	
	T4	8 / 28	-	70,00%	
N-Stadium	N0	10 / 28	-	85,71%	0,4818 n.sign.
	N1	7 / 28	-	71,43%	
	N2	11 / 28	-	60,61%	
	N3	0 / 28	-		
Resektionsgrad (s. Abbildung 19)	R0	21 / 28	-	82,94%	0,0164 sign.
	R1	7 / 28	22	42,86%	
Tumorlokalisation	Larynx	8 / 28	-	100,00%	0,0960 n.sign.
	Hypopharynx	5 / 28	-	75,00%	
	Oropharynx	12 / 28	-	66,67%	
	Mundhöhle	3 / 28	7	33,33%	
Ziel Hb (s. Abbildung 20)	nicht erreicht	11 / 28	-	71,59%	0,9980 n.sign.
	erreicht	17 / 28	-	75,49%	

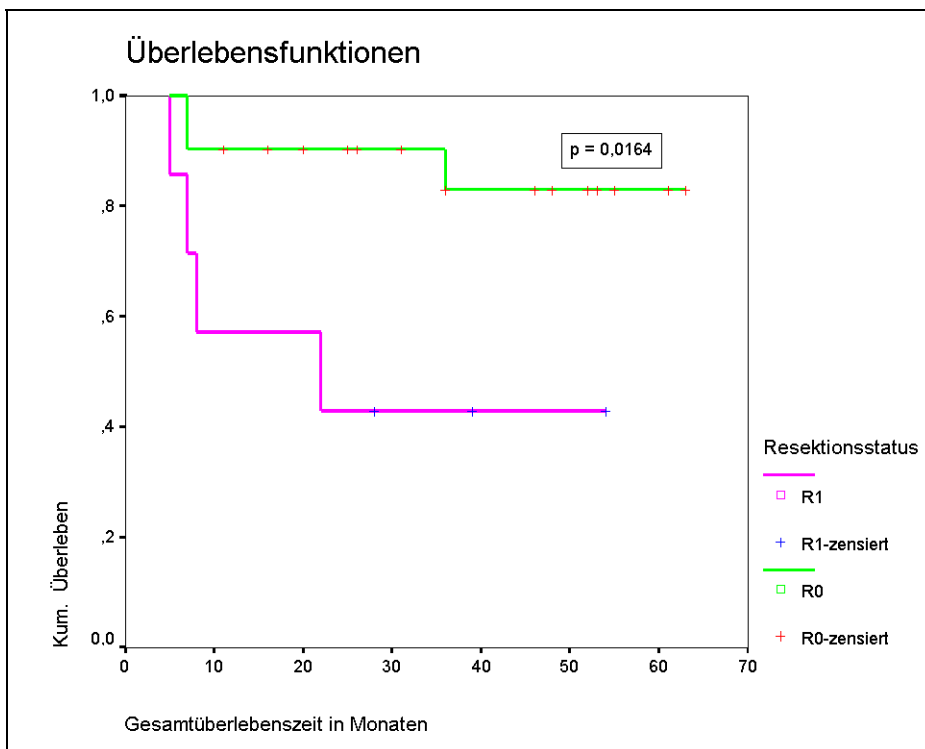


Abbildung 19

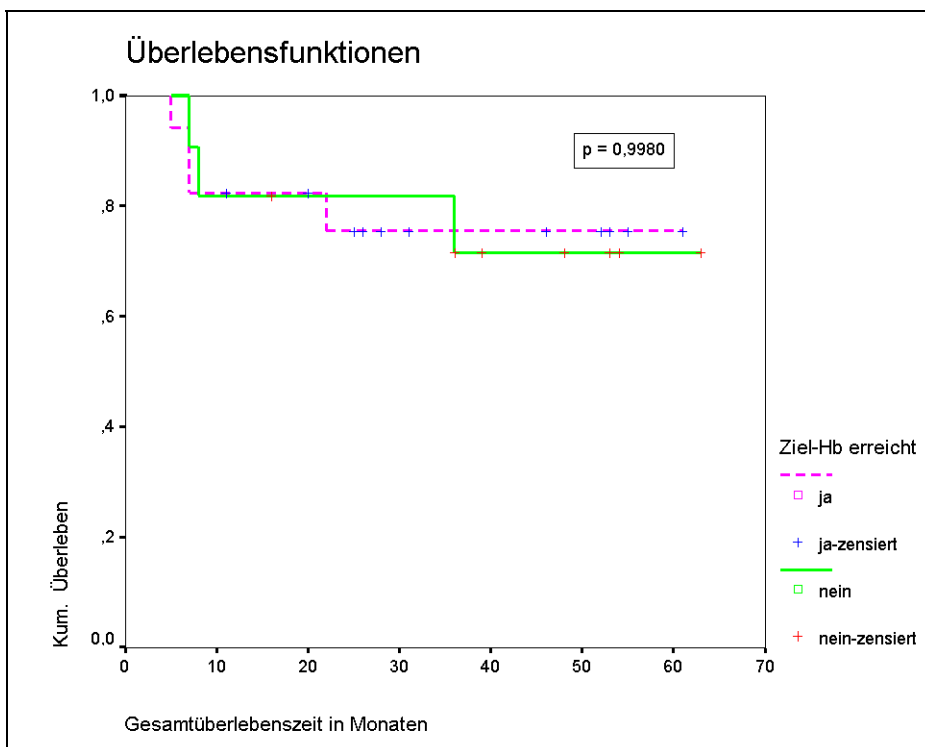


Abbildung 20

2.3.2 Progressfreies Überleben

Die 5-Jahre-Überlebensrate bezüglich des progressfreien Überlebens beträgt 72,53%.

Tabelle 25: progressfreies Überleben

Faktor	Ausprägung	Anzahl der Patienten	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Geschlecht	männlich	25 / 28	-	69,67%	0,3437 n.sign.
	weiblich	3 / 28	-	100,00%	
T-Stadium	T1	5 / 28	-	80,00%	0,9676 n.sign.
	T2	10 / 28	-	64,00%	
	T3	5 / 28	-	80,00%	
	T4	8 / 28	-	75,00%	
N-Stadium	N0	10 / 28	-	90,00%	0,4487 n.sign.
	N1	7 / 28	-	71,43%	
	N2	11 / 28	-	60,61%	
	N3	0 / 28	-		
Resektionsgrad	R0	21 / 28	-	82,25%	0,0114 sign.
	R1	7 / 28	9	42,86%	
Tumorkalisation	Larynx	8 / 28	-	100,00%	0,0729 n.sign.
	Hypopharynx	5 / 28	-	75,00%	
	Oropharynx	12 / 28	-	66,67%	
	Mundhöhle	3 / 28	5	33,33%	
Ziel Hb (s. Abbildung 21)	nicht erreicht	11 / 28	-	71,59%	0,9657 n.sign.
	erreicht	17 / 28	-	76,47%	

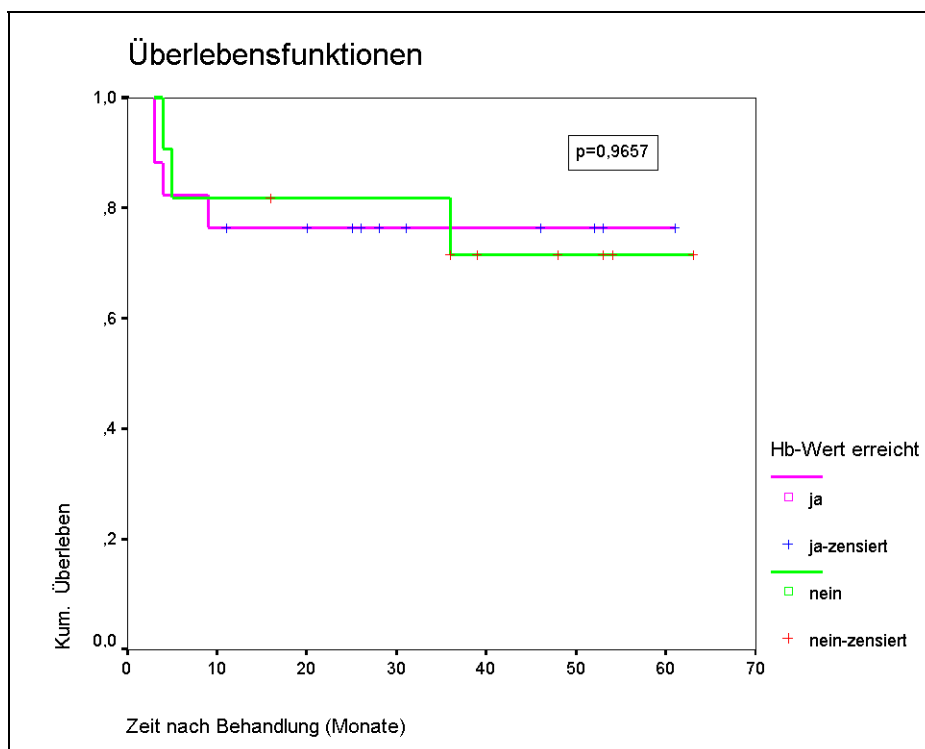


Abbildung 21

2.3.3 Lokal progressfreies Überleben

Die 5-Jahre-Überlebensrate bezüglich des lokal progressfreien Überlebens beträgt 78,57%.

Tabelle 26: lokal progressfreies Überleben

Faktor	Ausprägung	Anzahl der Patienten	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Geschlecht	männlich	25 / 28	-	76,00%	0,3670 n.sign.
	weiblich	3 / 28	-	100,00%	
T-Stadium	T1	5 / 28	-	80,00%	0,9975 n.sign.
	T2	10 / 28	-	80,00%	
	T3	5 / 28	-	80,00%	
	T4	8 / 28	-	75,00%	
N-Stadium	N0	10 / 28	-	90,00%	0,5113 n.sign.
	N1	7 / 28	-	71,43%	
	N2	11 / 28	-	72,73%	
	N3	0 / 28	-		

Faktor	Ausprägung	Anzahl der Patienten	medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Signifikanz
Resektionsgrad (s. Abbildung 22)	R0	21 / 28	-	90,48%	0,0042 sign.
	R1	7 / 28	9	42,86%	
Tumorlokalisation	Larynx	8 / 28	-	100,00%	0,0467 n.sign.
	Hypopharynx	5 / 28	-	100,00%	
	Oropharynx	12 / 28	-	66,67%	
	Mundhöhle	3 / 28	5	33,33%	
Ziel Hb (s. Abbildung 23)	nicht erreicht	11 / 28	-	81,82%	0,7110 n.sign.
	erreicht	17 / 28	-	76,47%	

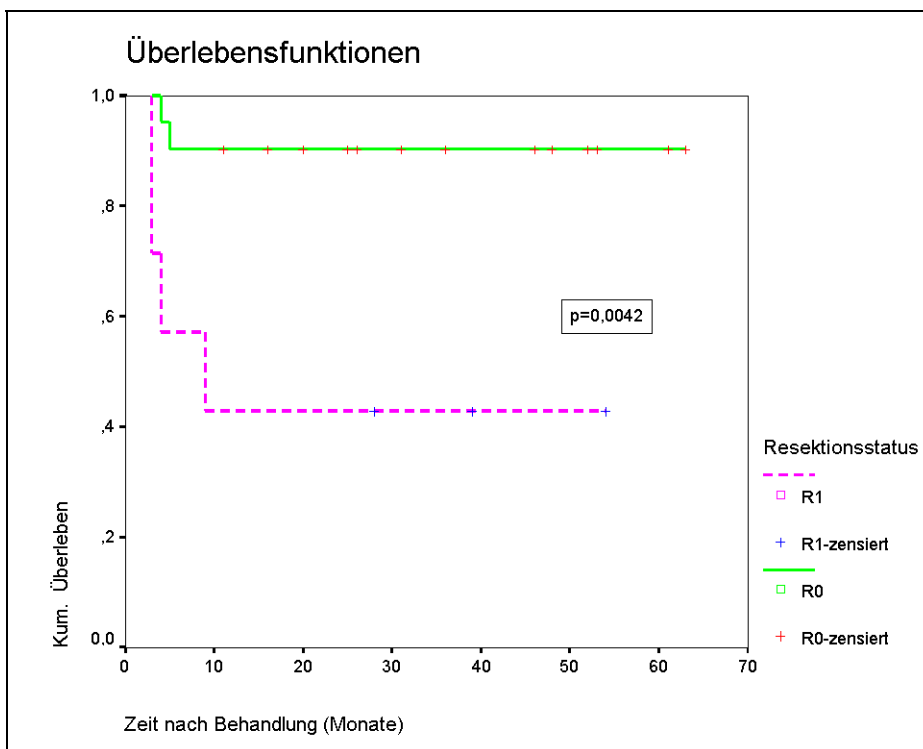


Abbildung 22

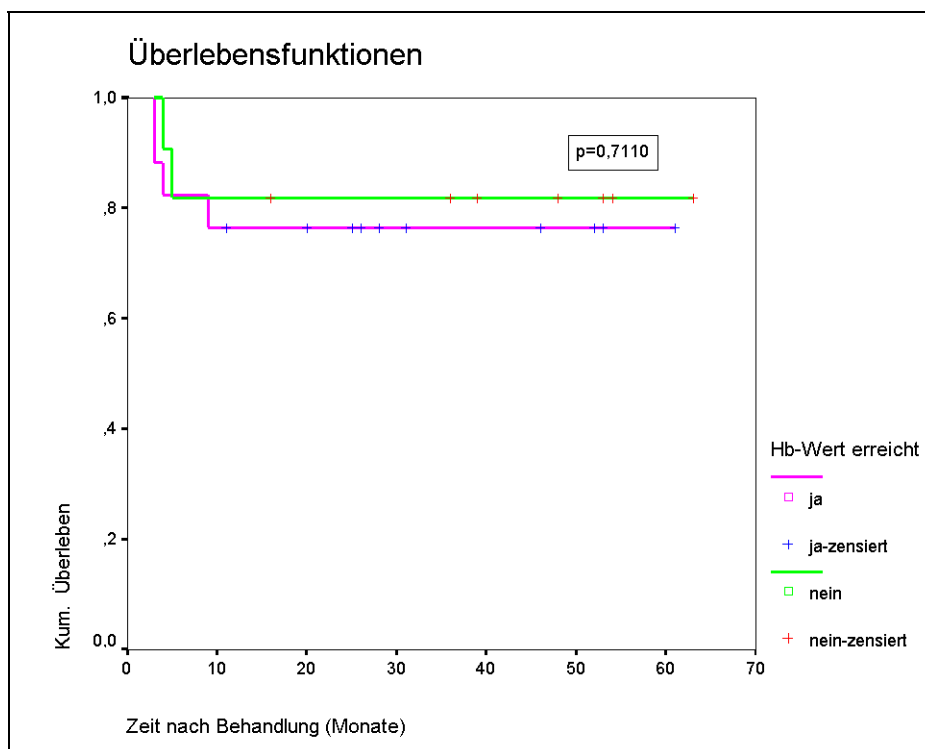


Abbildung 23

IV Diskussion

1. Einfluss des Hämoglobinspiegels

1.1 Analyse der retrospektiven Daten

Eine Reihe von retrospektiven Studien zeigen, dass eine Anämie einen unabhängigen Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Tumorerkrankungen im HNO-Bereich [26, 21], der Lunge, der Zervix [8] und der Blase [31] darstellt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass eine fortgeschrittene Tumorerkrankung häufiger zu einer Anämie führt. Andererseits ist der Hämoglobinwert bei Patientinnen, die aufgrund eines Zervixkarzinoms bestrahlt wurden, signifikant mit der Überlebenszeit und lokaler Tumorkontrolle assoziiert und dies unabhängig von Tumorstadium und Lymphknotenbefall. Auch die hier erhobenen Daten zeigen, dass ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium nicht zwangsläufig mit einer ausgeprägteren Anämie korreliert, lediglich Patienten im Stadium I heben sich hiervon ab (s.a. Abbildung 11).

Bereits Ende der sechziger Jahre beobachtete TASKINEN bei Patienten mit Larynxkarzinomen, die mit einer definitiven Strahlentherapie behandelt wurden, dass ein Hb-Wert von 11,5 g/dl oder weniger bei T1-Tumoren mit einem signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate einhergeht (74% vs. 47%) [78]. In der Untersuchung von NORDSMARK et al. bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die mit kurativer Zielsetzung strahlentherapeutisch behandelt wurden, war das Auftreten von Lokalrezidiven bzw. Lymphknotenmetastasen nach Strahlentherapie mit signifikant niedrigeren prätherapeutischen pO_2 -Werten des Tumorgewebes im Vergleich mit Patienten ohne Rezidiv korreliert [55].

BRIZEL et al. bestimmten bei Patienten mit Weichteilsarkomen vor Beginn der Strahlen- und Hyperthermietherapie den Gewebe- pO_2 des Tumors und korrelierten diese Werte mit der Dauer der krankheitsfreien Überlebensrate. Eine kurze krankheitsfreie Überlebenszeit ging dabei ebenfalls mit signifikant niedrigeren Gewebe- pO_2 -Werten einher [6]. Dies spricht dafür, dass niedrige Hämoglobinwerte die Wirkung einer

Bestrahlung aufgrund eines reduzierten Sauerstoffeffektes beeinträchtigen können. Dass eine schlechte Tumoroxygenierung auch ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bedeutet, wurde an diesem Kollektiv ebenso demonstriert. So überlebten 70% der Patienten metastasenfrei einen Zeitraum von 18 Monaten, wenn der gemessene intratumorale $pO_2 > 10$ mmHg lag. Bei einem $pO_2 < 10$ mmHg waren es hingegen nur 35%. Diese Tendenz zeigt sich auch bei den retrospektiv untersuchten Patienten mit Larynx Tumoren. Hier liegt die 5-Jahres-Rate für ein metastasenfreies Überleben für Patienten mit einem Hb-Wert > 13 g/dl bei 94%. Beim Vorliegen einer Anämie beträgt der Wert nur 76% ($p=0,0135$).

FEIN et al. untersuchten retrospektiv 101 Patienten mit Kehlkopfkrebs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen haben [21]. Hier lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem prätherapeutischen Hb-Wert < 13 g/dl bei nur 46%. Hingegen überlebten 88 % der Patienten mit einem Hb-Wert > 13 g/dl mindestens 2 Jahre. In der multivariaten Analyse war neben dem Hämatokrit lediglich der Hämoglobinwert vor Strahlentherapie ein signifikanter negativer prognostischer Faktor für die lokale Tumorkontrolle ($p=0,0016$) und die zweijährige Überlebenszeit ($p<0,0001$). Vergleicht man diese Ergebnisse mit der 2-Jahres Überlebensrate unseres Kollektivs, so erhält man ähnliche Ergebnisse (Münster: 59% vs. 78%).

In einer weiteren prospektiven Studie mit 217 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Stadien T1-T4 identifizierten DUBRAY et al. ebenfalls eine Anämie vor Radiotherapie in der multivariaten Analyse als negativen prognostischen Faktor für die lokale Tumorkontrolle und die 2-jährige Überlebenszeit [17].

Der Anämieeffekt wurde auch an einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit Kopf-Hals-Tumoren der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsklinik Freiburg untersucht. Hier wurden 889 Patienten, die im Zeitraum von 1970 bis 1990 bestrahlt wurden, analysiert. Patienten mit einem Hb-Wert < 13 g/dl bei Männern bzw. 12 g/dl bei Frauen vor Behandlungsbeginn wurden als anämisch eingestuft. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erniedrigten prätherapeutischen Hämoglobinwert und der 5-Jahres Überlebensrate (28,4% vs. 58,2%; $p<0,0001$) bzw. der 5-Jahres lokalen Tumorkontrolle (20,9% vs. 76%; $p<0,0001$). Der Einfluss der Hämoglobinkonzentration war unabhängig von anderen Risikofaktoren wie der Tumorage, dem Resektionsstatus und dem T- oder N-Status.

Insgesamt kann die vorliegende retrospektive Untersuchung, die von verschiedenen Autoren in der Literatur beschriebenen Effekte einer Anämie bestätigen. Es zeigt sich in unserem Patientenkollektiv ein Vorteil für nichtanämische Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens, des tumorspezifischen Überlebens sowie des progressfreien und lokal progressfreien Überlebens. Dieser Effekt ist bereits bei Hämoglobinspiegeln unter 13 g/dl signifikant. Darüber hinaus identifiziert die multivariate Analyse einen erniedrigten Hämoglobinspiegel als unabhängigen prognostischen Faktor bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, dem eine ähnliche Bedeutung beigemessen werden muss, wie etwa dem T- oder N-Stadium und der Resektionsradikalität.

1.2 Analyse der prospektiven Daten

In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass rekombinantes menschliches Erythropoietin bei Patienten, die sich einer Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Chemotherapie unterziehen, den Hämoglobinwert erhöht. Diese Korrektur einer bestehenden Anämie durch rHuEPO ist in mehreren prospektiven Studien belegt [42, 18]. Da der Hämoglobinwert signifikant mit der Tumoroxygenierung korreliert, sollte durch den Hämoglobinanstieg eine Steigerung in der Effizienz der Tumorthherapie möglich sein. GLASER et al. konnten in ihrer Untersuchung an 191 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle zeigen, dass durch rHuEPO eine signifikante Verbesserung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie erreicht werden konnte [29].

Ein entsprechender Anstieg der Hämoglobinwerte konnte nach Behandlung mit der Prüfsubstanz auch in unserem Patientenkollektiv beobachtet werden. Inwiefern die Korrektur der Anämie und die beobachteten Effekte auf die Applikation von rHuEPO zurückzuführen ist, soll aufgrund der bestehenden Verblindung der Studie nicht im Rahmen dieser Fragestellung näher beleuchtet werden.

In der Literatur finden sich aber auch Analysen, die keinen Einfluss des Hämoglobins nachweisen konnten. So konnten FAZEKAS et al. in einer multivariaten Analyse keinen Effekt des Hämoglobinwertes auf das Überleben nachweisen [20]. Wirft man einen Blick auf die aktuelle Datenlage, so zeigt sich dabei, dass deutlich weniger publizierte Studien keinen positiven Einfluss des Hämoglobinwertes auf die Effizienz einer Strahlentherapie nachgewiesen haben (s. Tabelle 27). Diese geringere Anzahl mag auch

darin begründet sein, dass solche Daten weniger publikationswürdig erscheinen. Entsprechend kritisch ist die Repräsentativität der Datenlage zu sehen:

Art des Tumors	Studien mit positiven Ergebnis (Anzahl der Studien / Patienten)	Studien mit negativem Ergebnis (Anzahl der Studien / Patienten)
Zervixkarzinom	18 / 6946	4 / 512
Kopf-Hals-Tumoren	12 / 4837	6 / 1557
Bronchialkarzinom	4 / 1109	1 / 65
Blasenkarzinom	6 / 1781	1 / 65
Prostatakarzinom	0	1 / 656
alle Lokalisationen	40 / 14673	12 / 2790

Tabelle 27: Auswirkung des Hämoglobinwertes auf radiotherapierte Patienten (modifiziert nach: Vaupel, Molls: Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors, Springer Verlag 1998)

Betrachtet man die Analyse des prospektiven Kollektivs, so können aufgrund der geringen Anzahl von 29 Patienten nur eingeschränkte Aussagen getroffen werden. Ursächlich für die geringe Anzahl im Behandlungszeitraum eingeschlossener Patienten sind die eng gefassten Einschlusskriterien der zugrunde liegenden Studie. Da in der hiesigen Abteilung Patienten mit inoperablen Kopf-Hals-Tumoren mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie oder alternativ mit einer alleinigen hyperfraktionierten Bestrahlung behandelt werden, konnten diese Patienten allesamt nicht in die Studie eingebracht werden, obwohl möglicherweise diese Patienten von einer zusätzlichen Hämoglobinkorrektur profitieren könnten.

Des Weiteren wurden im Rahmen der Einschlusskriterien auch Patienten mit nur leichtgradig oder mäßig ausgeprägter Anämie rekrutiert. Zusätzlich erhielten alle Patienten bei Bedarf eine Substitution mit Eisenpräparaten, welche in beiden Studienarmen erfolgte. Dadurch ist in beiden Behandlungsarmen zumindest eine Teilkorrektur der vorliegenden Anämie möglich. So ist es zu erklären, dass der Gradient bezüglich des Hämoglobinwertes zwischen beiden Gruppen entsprechend kleiner ausfällt. Bezüglich der Korrektur des Hämoglobinwertes kommt erschwerend hinzu, dass sich

dadurch beide Teilgruppen (anämische (17 Patienten) vs. nicht anämische (11 Patienten)) nicht gleich verteilen.

Betrachtet man den medianen Nachbeobachtungszeitraum von 34 Monaten, so erscheint dieser zunächst ausreichend. In diesem Zeitraum verstarben aber mehrere Patienten infolge von Zweiterkrankungen, die in diesem Patientenkollektiv nicht ungewöhnlich sind. Hier sind in erster Linie Zweitkarzinome des Ösophagus und der Lunge, aber auch kardio-vaskuläre Erkrankungen zu nennen. Auch dies kann dazu beitragen, dass ein Effekt der Anämiekorrektur verschleiert wird, da die Patienten vor Eintreten eines Ereignisses aus der Beobachtung ausschieden.

Im Untersuchungszeitraum wurde bei insgesamt 6 Patienten ein lokales Tumorrezidiv diagnostiziert, lediglich ein Patient entwickelte Fernmetastasen. Alle rezidierten Patienten verstarben infolge der Grunderkrankung. Weder statistisch noch als Trend konnte dabei ein Einfluss des Hämoglobinspiegels gezeigt werden.

Ein Faktor, der in anderen Untersuchungen das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflusste, ist der Resektionsstatus. Dies bestätigt sich auch in unserem Kollektiv. So entwickelte mehr als die Hälfte der R1-resezierten Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre ein lokales Tumorrezidiv. Dieser Effekt scheint dabei so ausgeprägt, dass ein Einfluss des Hb-Wertes hierdurch möglicherweise überlagert wird. In den durchgeführten Analysen ist der Resektionsstatus auch der einzige Faktor, der einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben scheint.

Das prospektiv untersuchte Münsteraner Subkollektiv liefert keinen Anhalt, dass eine Korrektur einer vorliegenden Anämie mit einer besseren lokalen Tumorkontrolle oder einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens einhergeht. Es bleibt abzuwarten, ob die Auswertung aller im Rahmen der prospektiven multizentrischen Studie eingeschlossenen Patienten einen Vorteil für die mit rHuEPO behandelten Patienten zeigen kann. Die uns zur Zeit vorliegenden Daten scheinen aber zunächst keine kostspielige Therapie zur Korrektur einer leicht- oder mäßiggradigen Anämie durch den Einsatz von rHuEPO pauschal zu rechtfertigen. Bei stärker ausgeprägten Anämien sollte dies hingegen bereits aus Gründen der mit einer Anämie assoziierten Symptome und der Lebensqualität in Erwägung gezogen werden.

Die Durchführung der Anämiekorrektur mit Hilfe von rekombinanten rHuEPO stellte sich im Verlauf als problemlos machbar und nebenwirkungsarm heraus. Lediglich bei

einem Patienten konnte eine leichtgradige Hautreaktion im Bereich der Einstichstellen bei Therapieende beobachtet werden. Nebenwirkungen wie Thrombosen oder die Zunahme eines bestehenden Hypertonus traten in unserem Teilkollektiv nicht auf, so dass die Therapie als allgemein gut verträglich angesehen werden kann. Die mit der Prüfmedikation durchgeführte Behandlung erfordert darüber hinaus einen erheblichen zusätzlichen Behandlungs- und Kostenaufwand. Außerdem muss die Therapie bereits wenigstens 2 Wochen vor dem eigentlichen Beginn der Strahlentherapie begonnen werden, was eine gute Compliance der Patienten erfordert. Dies erscheint in adjuvanten Situationen möglich und kann gut mit den für die Strahlentherapie nötigen Vorbereitungen (Simulation, etc.) kombiniert werden.

2. Analyse zusätzlicher Faktoren

Betrachtet man zunächst das prospektiv untersuchte Patientenkollektiv, so kam es hier im Beobachtungszeitraum lediglich bei 21,43% der Patienten zu einem lokalen Tumorrezidiv. Betrachtet man die in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten für adjuvant bestrahlte Patienten, so sind hier 2-Jahres-Überlebensraten von 26% [64] bis 48,6% [24] beschrieben. In diesem Zusammenhang kann man von einem exzellenten Behandlungsergebnis dieses Kollektivs ausgehen. In der retrospektiven Untersuchung traten insgesamt 52 Lokalrezidive auf (47,71%). Betrachtet man nur die unter kurativen Aspekten behandelten Patienten, so liegt die Rate bei 44,33% (43 Ereignisse), wobei hier sowohl adjuvant, als auch primär bestrahlte Patienten in die Analyse eingehen.

2.1 Tumorspezifische Faktoren

Neben dem Hämoglobinwert, wurden weitere Parameter in die Analyse der Überlebenszeiten mit einbezogen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben. Im allgemeinen wird angenommen, dass sich mit zunehmender Tumorgröße die Prognose verschlechtert [48]. In der retrospektiven Analyse kann dieser Einfluss auf das tumorspezifische Überleben ($p=0,0140$) nachgewiesen werden.

In der prospektiven Analyse konnte kein wesentlicher Einfluss des T-Stadiums auf das Überleben bzw. die lokale Rezidivfreiheit nachgewiesen werden. Dies kann damit begründet werden, dass - gemäß der Studieneinschlusskriterien - alle niedrigen T-Stadien (T1/2) einen mit einer schlechteren Prognose assoziierten positiven

Nodalstatus aufwiesen, während in den höheren T-Stadien (T3/4) auch nodal negative Patienten behandelt wurden.

Viele Autoren sehen auch im Ausmaß des regionalen Lymphknotenbefalls einen signifikanten Faktor für die Rezidivhäufigkeit [10]. Dieser Einfluss stellt sich deutlich im retrospektiven Kollektiv dar und ist in der multivariaten Analyse ein unabhängiger prognostischer Faktor. Im prospektiven Patientenkollektiv konnte auch in dieser Hinsicht kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Auch hierfür ist in erster Linie die geringe Patientenzahl verantwortlich. Es zeigt sich aber zumindest eine Tendenz für nodal negative Patienten bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens (N0: 85,71%, N1: 71,43%, N2: 60,61%) und des tumorspezifischen Überlebens (N0: 90%, N1: 71,43%, N2: 72,73%).

2.2 Resektionsgrad

Zahlreiche Autoren kommen in ihren Arbeiten zu dem Schluss, dass der Resektionsgrad einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und das Auftreten von Lokalrezidiven bei postoperativ nachbestrahlten Patienten hat [66, 26, 48]. So zeigte AMDUR et al. in seiner Analyse über Behandlungsergebnisse und Komplikationen in der postoperativen Bestrahlung von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich, dass der Resektionsgrad einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate hat [2]. In beiden Kollektiven ist dieser Einfluss deutlich ausgeprägt und ein signifikanter prognostischer Faktor. So waren in der retrospektiven Untersuchung 62,47% der R0-resezierten Patienten mit Larynxtumoren nach 5 Jahren ohne Nachweis eines Lokalrezidivs. Bei einer R1-Resektion waren es hingegen nur 43,31%. In der multivariaten Analyse war der Resektionsstatus ein unabhängiger prognostischer Faktor.

Noch ausgeprägter ist dieser Einfluss in dem prospektiv untersuchten Patientenkollektiv. So hatten hier über die Hälfte der R1-resezierten Patienten (57,14%) in den ersten 5 Jahren einen lokalen Tumorprogress, während 90,48% der R0-resezierten Patienten lokalrezidivfrei waren ($p=0,0042$).

3. Wann und wie sollte eine Anämie behandelt werden?

Aus den Teilergebnissen dieser Arbeit ergibt sich, dass die Auswirkungen eines erniedrigten prätherapeutischen Hämoglobinwertes bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-

Bereich nicht unterschätzt werden dürfen. Sowohl publizierte Daten, als auch die hier vorliegenden Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer Anämie einen wesentlichen zusätzlichen Risikofaktor für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren darstellt, die sich einer Strahlentherapie unterziehen.

Es ließ sich in diesem Zusammenhang nicht zeigen, dass die Korrektur eines erniedrigten Hämoglobinwertes durch rHuEPO und Eisengaben zu einer Verbesserung des Überlebens oder der Lokalrezidivfreiheit führt.

Eine therapeutische Intervention könnte aber trotzdem bereits in Situationen sinnvoll sein, in denen sonst üblicherweise eine mäßiggradige Anämie noch toleriert würde. Möglicherweise stellt eine Korrektur einer Tumoranämie schon ab einem Hb-Wert < 11 g/dl eine sinnvolle Therapieoption dar. Eine Korrektur des Hämoglobins über Werte von 15 g/dl erscheint dabei allerdings nicht sinnvoll, da hier wieder eine Abnahme der Tumoroxygenierung aufgrund der veränderten Blutviskosität zu erwarten ist. Die Ergebnisse der laufenden multizentrischen Studie müssen diese Annahme aber erst bestätigen. An dem Münsteraner Teilkollektiv konnte diese Vermutung zunächst nicht gefestigt werden.

Zur Korrektur einer bestehenden Anämie kommt neben der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten außerdem die Applikation von Erythropoietin in Frage. Obwohl beide Formen der Anämiekorrektur hinsichtlich der Wirkung auf die Tumoroxygenierung ähnlich effektiv sind, so deuten sich für den Einsatz von rHuEPO einige Vorteile an (s. Kapitel 7.1).

Es stellt sich allerdings die Frage, ob der durch rHuEPO bewirkte Anstieg des Hämoglobinspiegels schnell genug für eine optimale Verbesserung der Radiotherapie eintritt. So wurde die Substitution in dem prospektiven Patientengut wenigstens 2 Wochen vor Beginn der Therapie begonnen, um bereits zu Bestrahlungsbeginn einen Effekt zu erzielen. Diese zusätzliche Verzögerung der Strahlentherapie kann man letztlich nur bei Patienten in einer adjuvanten Therapiesituation rechtfertigen.

4. Kosten, Nutzen und Perspektiven

Es besteht ein Einvernehmen in der Radioonkologie, dass eine Anämie häufig mit hypoxischen Arealen in einem Tumor einher geht. BECKER et al. zeigten, dass die

Tumoroxygenierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren signifikant schlechter ist, wenn der prätherapeutische Hb-Wert bei 11 g/dl oder weniger liegt.

Da Bluttransfusionen in diesen Situationen häufig nicht zu rechtfertigen sind, werden zur Zeit große Anstrengungen in Form kontrollierter Studien unternommen, um bei nichtrenalen Indikationen Richtlinien für eine sinnvolle Anwendung von rHuEPO geben zu können.

Während rHuEPO in der Therapie der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mittlerweile fest etabliert ist, besteht die aktuelle Zulassung des Präparates im Rahmen tumoröser Erkrankungen momentan nur für die Behandlung der Anämie bei Einsatz platinhaltiger Chemotherapien. Sonst kann zur Zeit ein Einsatz dieser Präparate zur Behandlung der Anämie in der Radioonkologie nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien oder als individuelle Therapieentscheidung erfolgen.

Während Nebenwirkungen beim Einsatz von rHuEPO bei Patienten mit Tumor-erkrankungen eher selten beobachtet werden, sind aktuell für einen umfassenden Einsatz vor allem die Kosten (ca. 20 Euro/1000 IE rHuEPO) limitierend. Dies resultiert daraus, dass eine zügige Korrektur des Hämoglobinwertes erforderlich ist und die erforderlichen Dosen in diesen Situationen relativ hoch sind. Der derzeitige Preis für rHuEPO ist mitbestimmt durch eine auf Dialysepatienten zugeschnittene Kalkulation, aber auch durch die Kosten der Herstellung in aufwendigen Säugetierzellkulturen. Da die Behandlung bei manchen Patienten nicht anspricht, ist es aus klinischer und pharmakoökonomischer Sicht wichtig, über verlässliche Parameter des Ansprechens auf eine Therapie mit rHuEPO zu verfügen.

Die besten prädiktiven Parameter für ein gutes Ansprechen auf rHuEPO sind im Folgenden dargestellt [13]:

- Hb < 10,5 g/dl
- symptomatische Anämie trotz Hb > 10,5 g/dl
- niedriges Hb (10-12 g/dl) vor Beginn einer Chemotherapie
- deutlicher Hb-Abfall (1-2 g/dl) unter Chemotherapie
- Strahlentherapie, insbesondere bei Kopf-Hals-Tumoren

Darüber hinaus wird ein neuartiges, hyperglykolyisiertes und in dieser Form natürlicherweise nicht vorkommendes Molekül entwickelt. Dieses noch nicht

zugelassene, die Erythropoese stimulierende Protein NESP (novel erythropoiesis stimulating protein) regt spezifisch die Bildung und Reifung der Erythrozyten an. Im Vergleich zum normalen Erythropoietin sind seine Halbwertszeit und seine Clearance-Rate deutlich verlängert. Sein therapeutischer Einsatz könnte sich erheblich effektiver und einfacher gestalten.

V Literaturverzeichnis

1. Adams GE, Dewey DL (1963) Hydrated electrons and radiobiological sensitization. *Biochem Biophys Res Commun* 12: 473-477
2. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM (1989) Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16(1): 25-26
3. Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. (2000) Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 459-466.
4. Bernat I (1981) Eisenstoffwechsel. Gustav Fischer, Stuttgart New York
5. Boenninghaus HG (2000) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 11. Auflage: 334-338
6. Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR, Dewhirst MW (1996) Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 56: 941-943
7. Brunson ME, Alexander JW (1990) Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression. *Transfusion* 30: 651-658
8. Bush RS (1986) The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 2047-2050
9. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, Beale FA, Bean FA, Dembo AJ, Pringle JF (1978) Definitive evidence for hypoxic influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 37: 302-306
10. Cerezo L, Millan I, Torre A (1992) Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer* 69(5): 1224-1234
11. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH (1955) High-pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet*, I: 1091-1095.

12. Degener PL, Sutherland RM (1986) Theoretical evaluation of expected changes in oxygenation of tumours associated with different hemoglobin levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1291-1294
13. Dietzfelbinger H, Oduncu F, et al. (2001) Erythropoetin. in: Heinemann V (Hrsg.) *Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie*, 1. Aufl. 70-77
14. Dische S (1991) Radiotherapy and anaemia: the clinical experience. *Radiother Oncol* 20: 65-70
15. Donahue JG, Munoz A and Ness PM (1992): The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 327: 369
16. Doweiko JP, Goldberg MA (1991) Erythropoietin therapy in cancer patients. *Oncology* 5: 31-37
17. Dubray B, Mosseri V, et al. (1996) Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 201(2): 553-558
18. Dusenbery KE, McGuire WA, et al. (1994) Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(5): 1079-1084
19. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA (1987) Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 79: 1992
20. Fazekas JT, Scott C, Marcial V, et al. (1989) The role of hemoglobin concentration in the outcome of misonidazole-sensitized radiotherapy of head and neck cancers: based on RTOG trial #79-15. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(6): 1177-81
21. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, et al. (1995) Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 13(8): 2077-2083
22. Fich CA, Huebers HA, Cazzila M, Bergamaschi G, Belotti V (1984) Storage iron. In: Albertini A, Arosi P, Chiancone E, Drysdale J (eds) *Ferritins and iso-ferritins as biochemical markers*. Elsevier, Amsterdam New York Oxford; 3-21

23. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston (1995)
Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 333(26): 1757-63
24. Foote RL, Olsen KD, Meland NB (1994) Tumor-ablative surgery, microvascular free tissue transfer reconstruction and postoperative radiation therapy for advanced head and neck cancer. *Mayo Clin Proc* 69(2): 122-130
25. Fregene T, Al-Sarraf M. (1993) Larynxkarzinome. In: Seeber S, Schuette J: *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York. 176-180
26. Frommhold H, Guttenberger R, Henke M (1998) The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience. *Strahlenther Onkol* 174: 31-34
27. Fukuda MN, Sasaki H, Lopez I, Fukuda M (1989) Survival of recombinant erythropoietin in the circulation: the role of carbohydrates. *Blood* 73(1): 84-89
28. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M et al. (1994) Influence of neoadjuvant polychemotherapy on natural killer cell activity in patients with locally advanced cervical squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 52: 39-43
29. Glaser Ch, Millesi W (2001) Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 705-715.
30. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, et al. (1996) Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Nature* 379: 88-91
31. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE (1990) Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 65: 908-912
32. Guttenberger R, Lutterbach J, Roth A, et al. (1997) Hemoglobin levels predict local regional control after postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Eur J Haematol* 33: Suppl: 102-103
33. Hall EJ. (1994) The oxygen effect and reoxygenation. In: Hall EJ, ed. *Radiobiology for the radiologist*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott: 133-152

-
34. Heineke A, Hultsch E, Repges R (1992) Medizinische Biometrie, Biomathematik und Statistik. Springer, Berlin Heidelberg New York: 38-39
 35. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, Dieterich HJ, Eissner HJ, Schildberg FW (1994) Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 12(9): 1859-1867
 36. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, Delanoff Ch, Mayer G, Mempel M, Eissner HJ, Schildberg FW (1993) Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 342: 1328-1333
 37. Hollaender A, Stapelton GE, Martin FL (1951) X-ray sensitivity of *E. coli* as modified by oxygen tension. *Nature* 167: 103-104
 38. Holthusen H (1921) Beiträge zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Askarideneiern. *Pfluegers Arch* 187: 1-24
 39. Houbiers JG, van de Velde CJ, van de Watering LM et al. (1997) Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study. *Transfusion* 37: 126-34
 40. Kaplan KO, Meier P (1951) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Ass* 53: 457-481
 41. Laramore GE (1989) Larynx. In: Laramore GE: Radiation therapy of head and neck cancer. Springer. Berlin-Heidelberg-New York, 125-44
 42. Lavey RS, Dempsey WH (1993) Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(5): 1147-1152
 43. Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H (1994) Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant erythropoietin. *Cancer* 73(10): 2535-2542
 44. Liewald F, Wirsching RP, et al. (1990) Influence of blood transfusion on tumor recurrence and survival rate in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 26: 327-335
 45. Linkesch W (1986) Ferritin bei malignen Erkrankungen. Springer, Wien New York

46. Ludwig H, Fritz E (1996) Pathogenese und Therapie der therapie- und tumorbedingten Anämie. Kompendium Internistische Onkologie. Hrsg: Schmoll HJ, Höffgen K, Possinger. Springer-Verlag, 1118-1127
47. Ludwig H, Fritz E (1998) Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 25 (suppl 7): 2-6
48. Lutterbach J, Guttenberger R (2000) Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5): 1345-1350
49. Manegold C (1998) The causes and prognostic significance of low hemoglobin levels in tumor patients. *Strahlenther Onkol* 174 (suppl 4): 17-19
50. Marana HR, Andrade JM and Silva JS (1996) Natural killer cells and interleukin-12 in patients with advanced cervical cancer under neoadjuvant chemotherapy. *Braz J Med Biol Res* 29: 473-477
51. McMahon FG, Vargas R, Ryan M, Jain AK, Abels RI, Perry B, Smith IL (1990) Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injection in healthy volunteers. *Blood* 76: 1718
52. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. (1990) Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *N Engl J Med* 322: 1689-1692
53. Moores DWO, Piantadosi S, McKneally MF (1989) Effect of perioperative blood transfusion on outcome in patients with surgically resected lung cancer. *Ann Thorac Surg* 47: 346-351
54. Nielsen HJ (1996) Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion* 36: 960-965
55. Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J (1996) Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 41: 31-39
56. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI (1973) Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5: 253-259
57. Overgaard J (1995) Clinical evaluation of Nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumours. *Oncol Res* 6: 509-518

-
58. Overgaard J (1995) Modification of hypoxia - from Gottwald Schwarz to nicotinamide: have we learned the lesson? In: Kogelnik HD, ed Progress in Radio-Oncology. Vol. V. Salzburg: 469-475
 59. Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, Berthelsen A, Hammer R, Pedersen M (1989) Misonidazole combined with split-course radiotherapy in treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1065-1068
 60. Overgaard J, Hansen HS, Jørgensen K, et al. (1986) Primary radiotherapy of pharynx and larynx carcinoma - an analysis of some factors influencing local control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 512-521
 61. Pagel H, Fandrey J, Jelkmann W (1993) The cytokines IL-1, IL-6 and TNF inhibit the production of erythropoietin. *Molecular Biology of Hematopoiesis*, 8th Symposium Basel, July 9-13
 62. Peces R, de la Torre R, Alcázar R, Urra JM (1996) Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia (letter). *N Engl J Med* 335: 523
 63. Peters HD (1997) Adverse effects of allogenic blood transfusion. *Erythropoiesis* 8: 3-11
 64. Peters LJ, Goefert H, Ang KK (1993) Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(1): 3-11
 65. Peterson HI (1991) Modification of tumour blood flow - a review. *Int J Radiat Biol* 60(1-2): 201-210
 66. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ (1991) The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 19(7): 314-318
 67. Reed WR, Hussey DH, DeGowin RL (1994) Implications of the anemia of chronic disorders in patients anticipating radiotherapy. *Am J Med Sci* 308(1): 9-15
 68. Richter E, Feyerabend T (1996) *Grundlagen der Strahlentherapie*. Springer-Verlag

-
69. Rudert H (1991) Larynx- und Hypopharynxkarzinome - endoskopische Therapie mit dem Laser: Möglichkeiten und Grenzen. Arch Otorhinolaryngol 248(Suppl II): 14-17
 70. Russo CA, Weber TK, Volpe CM, et al. (1995) An anoxia inducible endonuclease and enhanced DNA breakage as contributors to genomic instability in cancer. Cancer Res 55: 1122-1228
 71. Sack H (1997) Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs - Allgemeine Grundlagen. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) Strahlentherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York, 4. Aufl., 315-318
 72. Sauer R. (1993) Strahlentherapie und Onkologie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2. Aufl., 38ff
 73. Schreiner P, Siracka E, Siracka J, et al. (1975) The effect of anemia on radiotherapy results of the uterine cervix cancer. Neoplasma 22: 655-660
 74. Schwarz G (1909) Über Desensibilisierung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen. Münch Med Wochenschr 56: 1217-1218
 75. Stefani de E, Correa P, Orreggia F (1987) Risk factors for laryngeal cancer. Cancer 60(12): 3087-91
 76. Sundfor K, Lyng H, Kongsgard U, et al. (1997) Polarographic measurement of pO₂ in cervix carcinoma. Gynecol Oncol 64(2): 230-236
 77. Tang R, Wang JY et al. (1993) The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. Cancer 72: 341
 78. Taskinen PJ (1968) Radiotherapy and TNM classification of cancer of the larynx. A study based on 1447 cases seen at the Radiotherapy Clinic of Helsinki during 1936-1961. Acta Radiol Diagn (Stockh) Suppl. 287: 67-95
 79. Tsukuda M, Mohimatsu I, Nagahara T, et al. (1973) Clinical application of recombinant human erythropoietin for treatment in patients with head and neck cancer. Cancer Immunol, Immunother 36: 52-56
 80. Union Internationale Contre le Cancer (1997) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 5. Aufl.

81. Vaupel P, Höckel M (1998) Oxygenation of human tumors. In: Blood Perfusion and Microenvironment of human tumors. Molls M, Vaupel P (eds) Springer Verlag, Berlin, 63-72
82. Vaupel P, Schlengel K, Knoop C, Höckel M (1991) Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized pO₂ tension measurements. *Cancer Res* 51: 3316-3322
83. Vikram B (1989) General principles of radiation therapy for head and neck cancer. In: Meyer EN, Suen JY *Cancer of head and neck*. Churchill-Livingstone, New York, 159-178

VI Anhang

Tabellen und Bildanhang

1. Danksagung

Ich danke

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich und Herrn Prof. Dr. med. Ch. Rube für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn PD Dr. med A. Schuck für die freundliche und wohlwollende Unterstützung während meiner Tätigkeit als Doktorand

2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Müller
Vorname: Stefan-Bodo
Geburtsdatum: 6. Oktober 1972
Geburtsort: Rheda-Wiedenbrück
Anschrift: Fürst-Bentheim-Straße 31a
33378 Rheda-Wiedenbrück
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch
Staatsangehörigkeit: deutsch
Vater: Müller, Wolf-Dietrich; Amtsarzt
Mutter: Müller, Hildegard, geb. Petzok; Hausfrau

Schulbildung

1979 - 1983 Besuch der Wenneber Grundschule in Rheda-Wiedenbrück
1983 - 1992 Besuch des Einstein Gymnasiums in Rheda-Wiedenbrück
05/1992 Allgemeine Hochschulreife
10/1992 - 04/1993 Studium der Chemie an der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster
04/1993 - 04/1999 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Prüfungen

04/1995 Ärztliche Vorprüfung
04/1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

- 06/1999 - 12/2000 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Strahlentherapie -
Radioonkologie - der Westfälischen Wilhems-Universität Münster
unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich
- 12/2000 - 01/2004 Weiterbildung zum Facharzt für Strahlentherapie in der Abteilung
für Strahlentherapie - Radioonkologie - der Westfälischen
Wilhems-Universität Münster unter Leitung von Univ.-Prof. Dr.
med. N. Willich

Münster, den 5. Februar 2004

3. Erklärung

Ich gebe hiermit die eidesstattliche Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Auswirkungen des Hämoglobin-Spiegels auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie -
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich -

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

48145 Münster / Westf., den 5. Februar 2004

Stefan-Bodo Müller
Neuwarendorf 70 c
48231 Warendorf