

**ALTERNIERENDE CHEMO-RADIO THERAPIE  
BEI LOKAL FORTGESCHRITTENEN  
KOPF-HALSTUMOREN**

**MARC NIJS**

**ALTERNIERENDE CHEMO-RADIO THERAPIE BEI LOKAL FORTGESCHRITTENEN KOPF-HALSTUMOREN**

**MARC NIJS**

Aus der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten der Kranken-  
anstalt Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier, Akademisches  
Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ALTERNIERENDE CHEMO-RADIOTHERAPIE BEI LOKAL FORTGESCHRITTENEN  
KOPF-HALSTUMOREN

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz  
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Marc Nijs  
aus Trier

Trier, 1993

Aan Marly en  
aan mijn ouders.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Gosepath im Krankenhaus der Borromäerinnen, Lehrkrankenhaus der Universität Mainz, in der Zeit von August 1986 bis August 1992 angefertigt.

Dekan : Univ. Prof Dr. R. Wolf

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Gosepath

2. Gutachter: Prof. Dr. W. Mann

Tag der Promotion: 16. Februar 1993

Allen Personen, die beigetragen haben zur Realisierung dieser Arbeit, möchte ich meinen Dank aussprechen:

Prof. Dr. med. J. Gosepath für die Möglichkeit, meine Facharzt-  
ausbildung zum Hals-Nasen-Ohrenarzt zu absolvieren sowie die  
Möglichkeit, diese Studie auszuführen.

Dr. med. F.P. Schwerdtfeger für die Begleitung während der  
Gesamtzeit der Arbeit und für die kritischen Korrekturen des  
Manuskripts.

Dr. med. W. Dornoff für seine Hilfe bei den radiotherapeuti-  
schen Aspekten dieser Arbeit.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn  
B. Baltes-Götz, vom Rechenzentrum der Universität Trier  
durchgeführt.

Dr. med. J. Windfuhr für die EDV-Arbeit.

Frau Jungbluth und Frau Wengler für die Schreibarbeit.

Frau Schabo und Frau Wollscheid für das Heraussuchen der Pa-  
tientenunterlagen.

Inhaltsverzeichnis:	Seite
A) Einleitung	6
B) Material und Methoden	9
C) Ergebnisse	13
D) Diskussion	37
E) Zusammenfassung	52
F) Literaturverzeichnis	54
G) Lebenslauf	59

## EINLEITUNG

Die Therapie großer Kopf-Halstumoren besteht seit Beginn unseres Jahrhunderts aus einer operativen Behandlung. Erst nach dem 2. Weltkrieg setzte sich allmählich die Radiotherapie als adjuvante Behandlungsmöglichkeit durch. Die Rolle der Radiotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren ist allgemein anerkannt. Die Chemotherapie, die seit 3 Jahrzehnten in verschiedensten Therapieprotokollen eingesetzt wird, hat noch keinen festen Platz im Gesamtbehandlungskonzept.

Seit Jahren besteht die Standardtherapie bei Kopf-Halsmalignomen aus einer chirurgischen Behandlung mit oder ohne Radiotherapie (2,4,11,15,16,17,18,27). Die 5-Jahresüberlebenszeit aller Kopf-Halstumoren liegt bei 60-70 %. Die Prognose des einzelnen Patienten ist abhängig von Primärtumorlokalisation und T/N/M-Stadium (14). Im Allgemeinen können Patienten mit einem nicht fortgeschrittenen ("Kleinen") Tumor (T1-2,N0-1,M0) in 60-90% geheilt werden (6,8). Bei fortgeschrittenen Tumoren (T3-4,N2-3, M0) liegt die Heilungsrate bei 0-60 %. Die mediane 5-Jahres-Überlebenszeit dieser Gruppe liegt bei 30 % (1,5,6,8,11,12,15,16,25).

20-25% der Patienten mit fortgeschrittene Kopf-Halstumoren zeigen klinisch manifeste Fernmetastasen (2,5,6,11,16,20).

Sektionen zeigen sogar eine viel höhere Anzahl von mikroskopischer Streuung (bis zu 50%)(8). Studien, die über eine verbesserte lokale - und lokoregionäre Kontrolle nach chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlung bei Kopf-Halstumoren berichten, konnten keine Verbesserung der Langzeitüberlebenszeit nachweisen. Zum Teil ist dies zurückzuführen auf eine Zunahme der Fernmetastasen. Kopf-Halstumoren sind darum als ein lokales, ein loko-regionäres und ein systemisches Problem zu betrachten (8). Die Anzahl der Todesfälle als Folge von Kopf-Halstumoren sind seit den letzten 20 Jahren unverändert (3).

Durch Verbesserungen der chirurgischen Technik oder Strahlentherapie sind in Zukunft nur geringe Änderungen der Überlebensrate zu erwarten. Eine Verbesserung der Überlebensrate ist aber teilweise möglich durch die zusätzliche Integration der Chemotherapie. Diese Integration der Chemotherapie in Standard-Therapie-Protokollen wird seit den 60'er Jahren praktiziert und diskutiert.

Die Prognose bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die allein chirurgisch und radiologisch behandelt werden, ist enttäuschend. Es ist also konsequent, wenn genau bei dieser Gruppe von Patienten die Suche nach adjuvanten Therapiemöglichkeiten ständig anhält. Zu Beginn dieser Studie(1983) wurde in der Literatur mehr und mehr über die kombinierte Chemo-Radio-



therapie nach Chirurgie berichtet. Eine synergistische Wirkung zwischen Cisplatin und Radiotherapie war bekannt, und zu diesem Zeitpunkt galt die Kombination zwischen Cisplatin und 5-Fluorouracil als höchst erfolversprechend (6).

In dieser Studie wurden dementsprechend Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren behandelt, sowohl nach dem bekannten Standardschema (Chirurgie und Radiotherapie) und Chirurgie mit einer kombinierten Chemo-Radiotherapie. In der Studie werden Überlebenszeiten und Nebenwirkungen untersucht. Praktische Probleme, die bei diesen Therapieformen auftreten, werden ebenfalls besprochen. Unsere Ergebnisse werden verglichen mit denen aus der Literatur. Die für die Überlebenszeit prognostisch wichtigen Faktoren werden dargestellt und besprochen. Auf Grund unserer Ergebnisse und denen aus der Literatur wird versucht, die Rolle der Chemotherapie bei Kopf-Halstumoren und ihre zukünftige Entwicklung darzulegen.

#### MATERIAL UND METHODEN

Vom Februar 1983 bis September 1987 wurden 75 Patienten wegen einem T4-Kopf-Halstumor in der Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier behandelt. Alle Patienten waren nicht vorbehandelt. Allen Patienten wurde die Möglichkeit angeboten, sich nach abgelaufener chirurgischer Behandlung kombiniert nachbehandeln zu lassen. Diese kombinierte Nachbehandlung bestand aus einer Radiotherapie mit einer GHD von 60 Gy gleichzeitig mit einer radiosensitivierenden Chemotherapie.

Die Chemotherapie beinhaltete prinzipiell auch Cisplatin. Zum Zeitpunkt der Studie 1983 waren keine randomisierten Studien zur Rolle der Chemotherapie bekannt. Wir haben damals aus ethischen Gründen auf eine Randomisierung verzichtet. Patienten wurden nach vorheriger Aufklärung eingeteilt in 2 Therapiegruppen. Bei der Patientenaufklärung wurde gesagt, daß eine kombinierte Nachbehandlung in Anbetracht des Tumorstadiums sinnvoll erschien und daß auf Grund der in der Literatur berichteten Remissionsraten ein günstiger Einfluß auf die Prognose erhofft wurde. Alle Patienten wurden auf die möglichen Nebenwirkungen einer kombinierten Chemo-Radiotherapie hingewiesen.

Eine diagnostische Endoskopie wurde bei allen Patienten durchgeführt zur Gewinnung von Histologie und Bestimmung der Tumorausdehnung sowie zum Ausschluß von Zweitumoren im HNO-Bereich

und im Bereich der Bronchien. Als weiteres Staging wurde eine Röntgen Thoraxaufnahme in 2 Ebenen sowie ein Knochenscan und eine Ultraschall des Abdomens durchgeführt. Bei Nachweis von Fernmetastasen wurden die Patienten aus diesem Protokoll entfernt und palliativ behandelt.

Bei Patienten, bei denen die Endoskopie bereits eine Inoperabilität gezeigt hatte, wurde ebenfalls eine palliative Therapie gewählt. Dies wurde jedoch sehr restriktiv gehandhabt und in nur sehr wenigen Ausnahmefällen wurde auf eine operative Exploration verzichtet. Die operative Behandlung bestand aus einer Primärtumorresektion mit beidseitiger Lymphbahnsanierung. Bei Nachweis von Halslymphknotenmetastasen wurde eine radikale Neck-dissection durchgeführt. Bei nicht vorhandenen Halslymphknotenmetastasen wurde jeweils eine konservative Neck-dissection durchgeführt. Nach abgeschlossener Wundheilung wurde der Patient entweder kombiniert nachbehandelt oder erhielt eine Standard-Radiotherapie von 60Gy.

Alle Patienten wurden in einer gemeinsam mit Strahlentherapie und HNO-Klinik geführten Sprechstunde in 3-Monats Intervallen nachuntersucht. Alle Patienten wurden mindestens 60 Monate verfolgt, so daß die Überlebenskurven die tatsächlichen Überlebensraten wiedergeben. Die Gesamtzahl der Patienten konnte lückenlos, auch während der Nachsorge, statistisch erfaßt werden.

Bei der Radiotherapie wurde die Primärtumorregion mit einem 2-3 cm breiten Sicherheitsabstand und unter Einbeziehung der ersten Lymphknotenstation bestrahlt. Bei nachgewiesenen befallenen Lymphknoten wurden der gesamte zervikale Lymphabfluß und das obere Mediastinum sowie die Supraclavicularregion mitbestrahlt. Die Dosis betrug im Bereich des Primärtumors bei der postoperativen Radiotherapie 60 Gy. Der zervikale Lymphabfluß enthielt 50 Gy. Nach 40 Gy wird grundsätzlich eine Feldverkleinerung mit Ausblockung des Rückenmarks durchgeführt, wobei die dorsal gelegenen Lymphknoten bei Befall mittels Elektronen auf die Tumordosis von 60 Gy aufgesättigt wurden.

Bei verbliebenem Tumorrest nach Chirurgie (non in sano Resektion) wurde versucht, die Herddosis auf 70 Gy anzuheben.

Die Radiotherapie erfolgte am Tele-Cobalt Gerät opponierend bei Fixierung des Schädels mittels individuell angefertigter Kunststoffmaske, wobei der Kopf durch entsprechende Keile in die "Null-Position" gebracht wurde. Sofern notwendig, wurden individuelle Bestrahlungsfelder mittels Blei-Satelliten erzeugt. Grundsätzlich erfolgte die Bestrahlung ohne Pause.

Die tägliche Herddosis betrug 200 Rad. Es wurden 30 Sitzungen durchgeführt, so daß die Gesamtherddosis bei 60 Gy lag. Samstags und sonntags erfolgte keine Bestrahlung. Die Schnittstelle beider Felder (Tumorbett, Supraclavicularfeld) wurden im



Bereich des Rückenmarks durch einen kleinen Bleiblock abgedeckt um ein "hot spot" zu vermeiden. Eine Dokumentation erfolgte durch Simulation und Kontrollaufnahmen während der Bestrahlung. Bei der alternierenden Chemo-Radiotherapie wurde die gleiche Bestrahlung durchgeführt wie oben beschrieben. Ergänzend wurde eine gleichzeitige Chemotherapie mit Cisplatin durchgeführt.

Bei 19 Patienten wurde am Tag 1-5  $5 \times 20 \text{ mg/m}^2$  Cisplatin verabreicht und am Tag 21-26 ebenfalls. Die Chemotherapie wurde unter Hydratationsbedingungen durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde zusätzlich noch am Tag 1-4 und 21-25  $4 \times 30 \text{ mg}$  Bleomycin gegeben.

2 Patienten enthielten eine Kombination von 90 mg Cisplatin mit 30 mg Bleomycin und 70 mg Methotrexat. Bei 2 anderen Patienten wurde das Cisplatin-Schema  $5 \times 20 \text{ mg/m}^2$  ergänzt mit  $5 \times 1.800 \text{ mg}$  5-Fluorouracil.

## ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 75 Patienten behandelt. Davon wurden 25 Patienten behandelt nach Methode A (Chirurgie mit alternierender Chemo-Radiotherapie) und 50 Patienten nach Methode B (Chirurgie und Radiotherapie). Tabelle 1. zeigt die verschiedenen Charakteristiken der Patientengruppen. Variable wie Geschlecht, Alter, N-Stadium, Karnofsky-Index, histologische Differenzierung sowie die chirurgische Resektion werden dargestellt. Die Abbildungen 1-6 zeigen diese Faktoren in graphischer Form.

Die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate liegt bei 32,0 %. Bei der Methode A beträgt dies 20,0 % und bei der Methode B 38,0 %. Dieser Unterschied in der 5-Jahresüberlebenszeit ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.1152$ ). In Grafik 1. werden die Überlebenskurven der verschiedenen Behandlungsmethoden dargestellt.

Das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose ( $p = 0.6914$ ).

Das mediane Alter beträgt 50,0 Jahre. Für die Patienten mit einer 5-Jahresüberlebenszeit beträgt dies 52,0 Jahre und für die Patienten ohne 5-Jahresüberlebenszeit ist dies 50,5 Jahre.

	<u>Gesamt(%)</u>	<u>Arm A (%)</u>	<u>Arm B (%)</u>
<u>Geschlecht</u>			
Männlich	93,3	100	90
Weiblich	6,7	-	10
<u>Alter</u>			
30-39	9,3	12	8
40-49	36	28	40
50-59	33,3	44	28
60-69	18,7	12	22
70-79	2,7	4	2
<u>Primärtumorlokalisation</u>			
Mundhöhle	13,3	4	18
Oropharynx	40	44	38
Hypopharynx	38,7	48	34
Larynx	8	4	10

	<u>N-Stadium</u>		
N0	16	12	18
N1	5,3	4	6
N2A	-	-	-
N2B	26,7	20	30
N2C	46,7	56	42
N3	5,3	8	4
<u>Karnofsky Index</u>			
20-60	10,7	4	14
70	16	12	18
80	26,7	36	22
90	46,6	48	46
<u>Histologie</u>			
Gut differenziert	22,7	24	22
Mäßig differenziert	58,6	56	60
Schlecht differenziert	18,7	20	18
<u>Chirurgie</u>			
In sano	74,7	72	76
Non in sano	25,3	28	24

Tabelle 1.

Charakteristik der Patientengruppe.

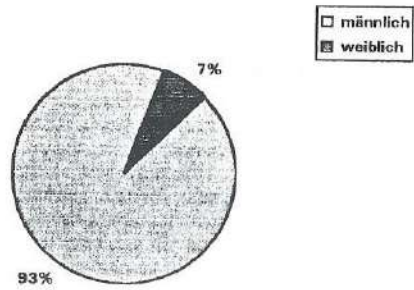


Abbildung 1.  
Verteilung der Patienten nach Geschlecht.

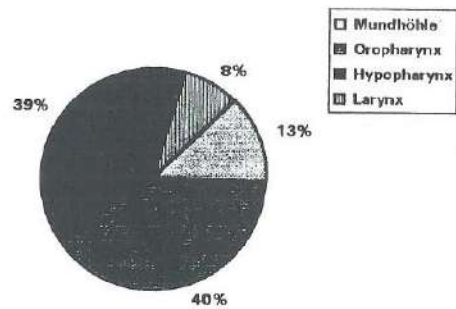


Abbildung 2.  
Verteilung der Patienten nach Primärtumorlokalisation.

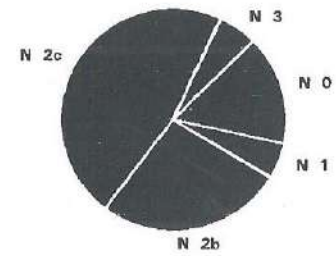


Abbildung 3.  
Verteilung der Patienten nach N-Stadium.

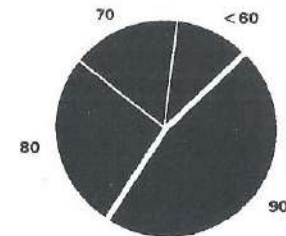


Abbildung 4.  
Verteilung der Patienten nach Karnofsky-Index.

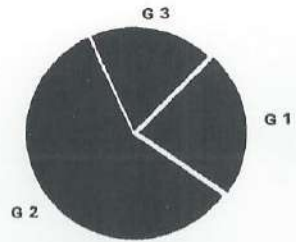
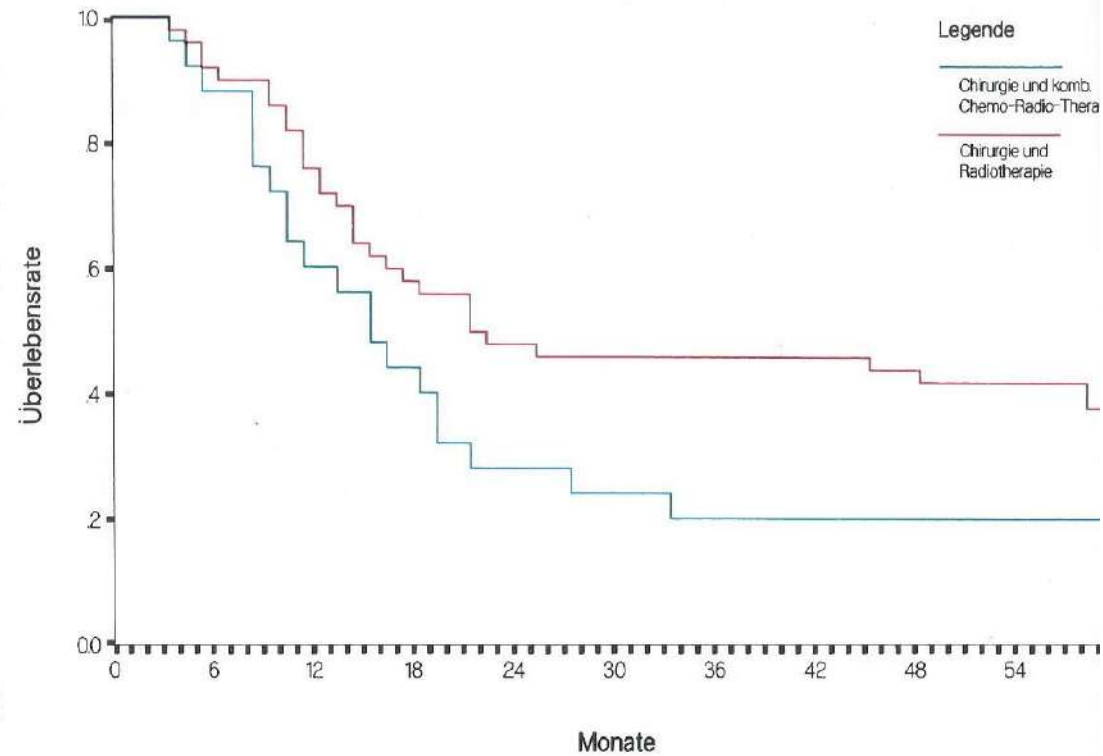


Abbildung 5.  
Verteilung der Patienten nach Differenzierung des Primärtumors.



Abbildung 6.  
Verteilung der kurativ und nichtkurativ operierten Patienten.



Grafik 1.  
Überlebensraten nach Therapiekonzept in Monaten.

Die 5-Jahresüberlebensrate nach der Tumorlokalisation ist wie folgt:

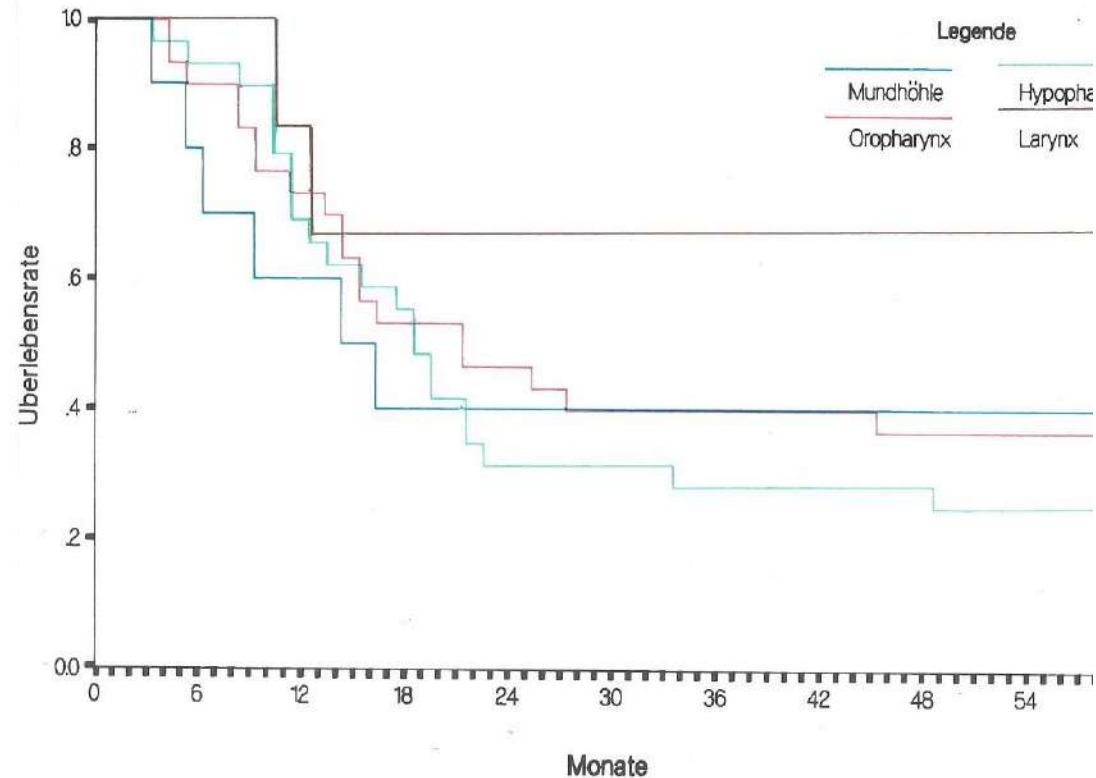
Larynx: 66,7 %; Oropharynx: 33,3 %; Mundhöhle: 30,0 % und Hypopharynx: 24,1 %. Diese Unterschiede sind wegen der geringen Patientenzahl der einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant ( $p= 0.2426$ ). Grafik 2. zeigt diese Überlebenskurven nach Primärtumorlokalisation.

Die 5-Jahresüberlebensrate nach dem N-Stadium betrug: N0: 50,0 %;

N1: 50,0 %; N2B: 25,0 %; N2C: 31,4 %; N3: 0. Diese Unterschiede sind ebenfalls wegen der geringen Patientenzahl der einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant ( $p= 0.3172$ ) (Graphik 3).

Die Überlebensraten nach dem Karnofsky-Index wurden ebenfalls berechnet. Die 5-Jahresüberlebenszeit der Patienten mit Karnofsky-Index <70 liegt bei 12,5 %. Bei Patienten mit Karnofsky-Index von 70 und 80 liegen diese Werte bei 28,1 %, und bei Patienten mit Karnofsky-Index von 90 bei 40,0 %. Diese Werte sind statistisch nicht signifikant ( $p= 0.2660$ ). Grafik 4. zeigt diese Überlebenskurven nach dem Karnofsky-Index.

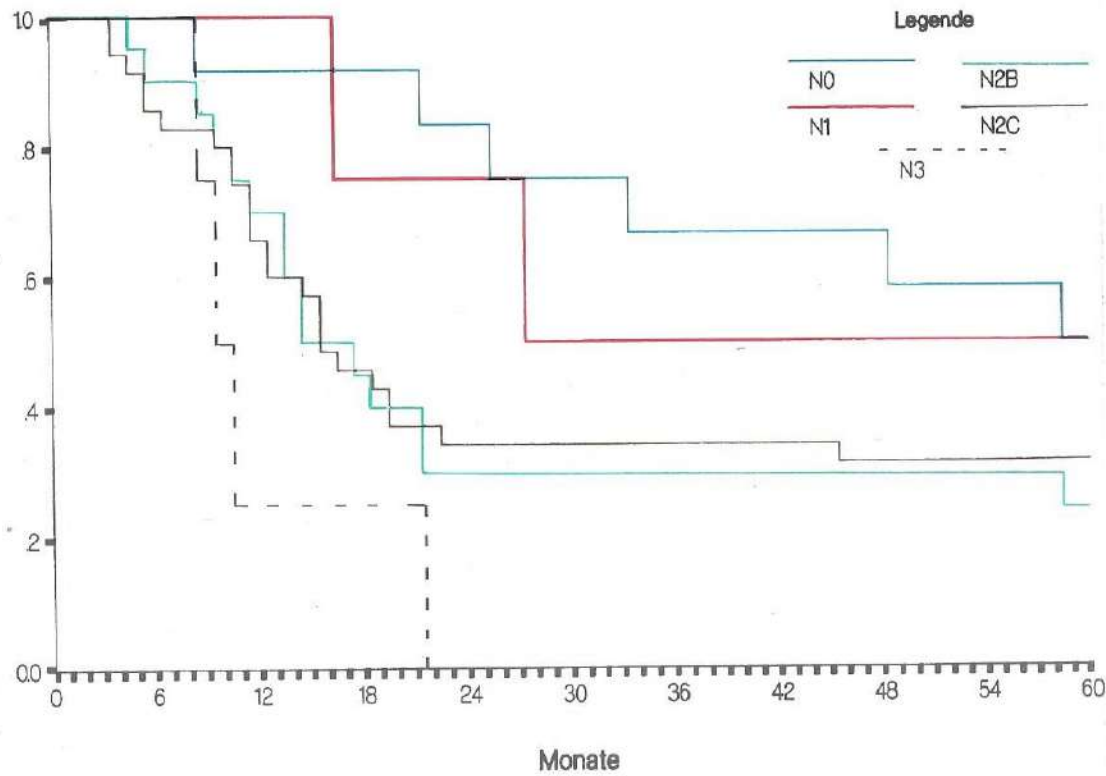
Die 5-Jahresüberlebenszeit nach Art der histologischen Differenzierung des Tumors ist wie folgend verteilt: hoch/gut differenziert: 30,7 %; mäßig differenziert: 41,3 % und schlecht/undifferenziert: 7,1 %. Statistisch signifikant ist die schlechtere 5-Jahresüberlebenszeit von schlecht/undif-



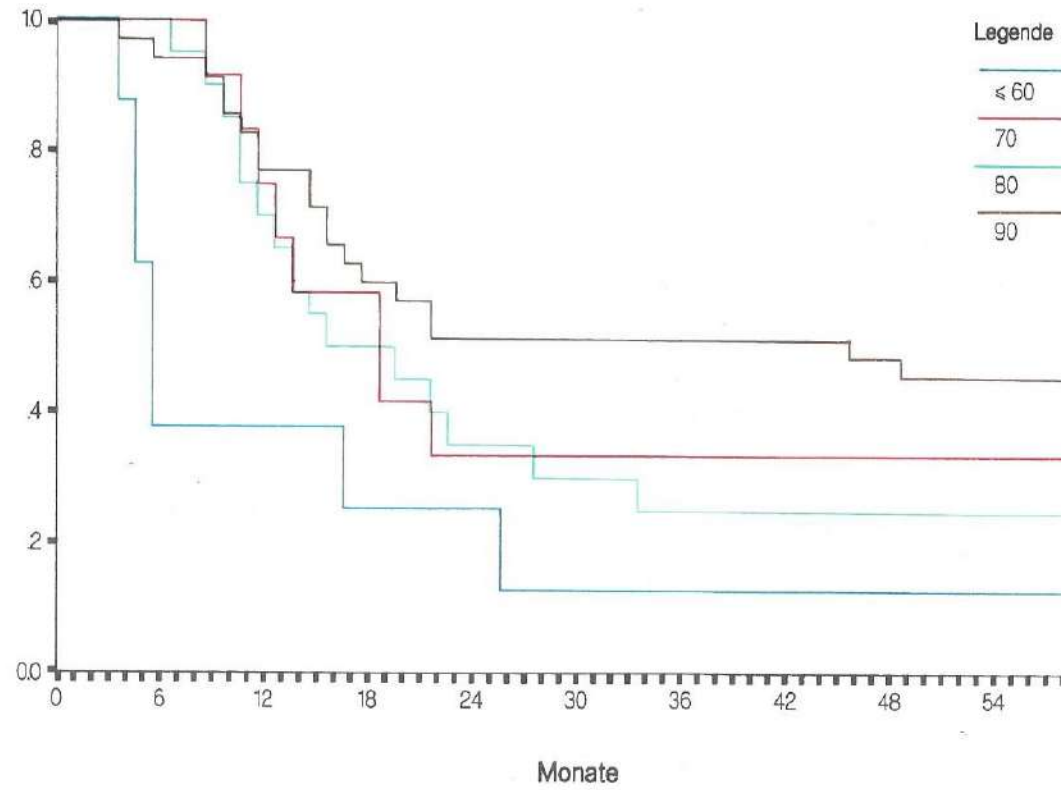
Grafik 2.

Überlebensraten nach Primärtumorlokalisation in Monaten.





Grafik 3.  
Überlebensraten nach N-Stadium in Monaten.



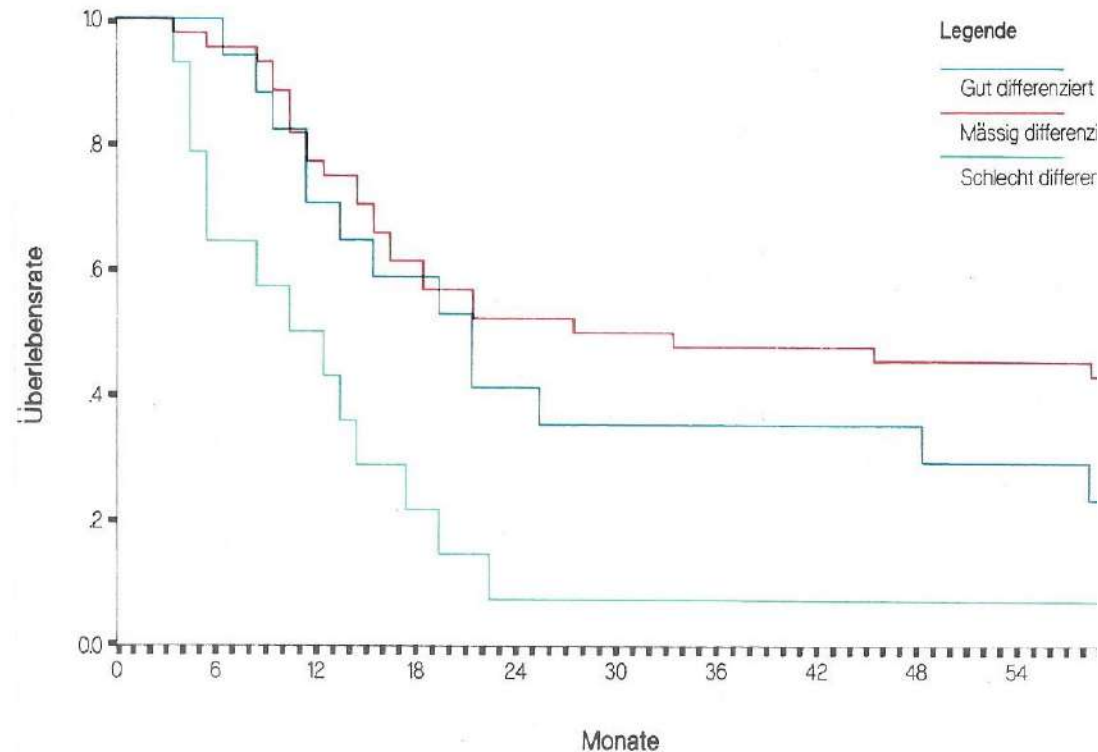
Grafik 4.  
Überlebensraten nach Karnofsky-Index in Monaten.

ferenzierten Tumoren ( $p= 0.0270$ ). Die Überlebenskurven nach dem histologischen Differenzierungsgrad (Grading) werden in Grafik 5. gezeigt.

Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten, bei denen eine kurative operative Sanierung möglich war, liegt bei 42,9 %. Bei allen Patienten, bei denen eine in sano Resektion nicht möglich war, wird eine 5-Jahresüberlebenszeit auch nicht erreicht. Dies ist statistisch signifikant ( $p= 0.0005$ ). Grafik 6. zeigt diese Überlebenskurven bei Patienten mit in sano und non-in sano Resektionen.

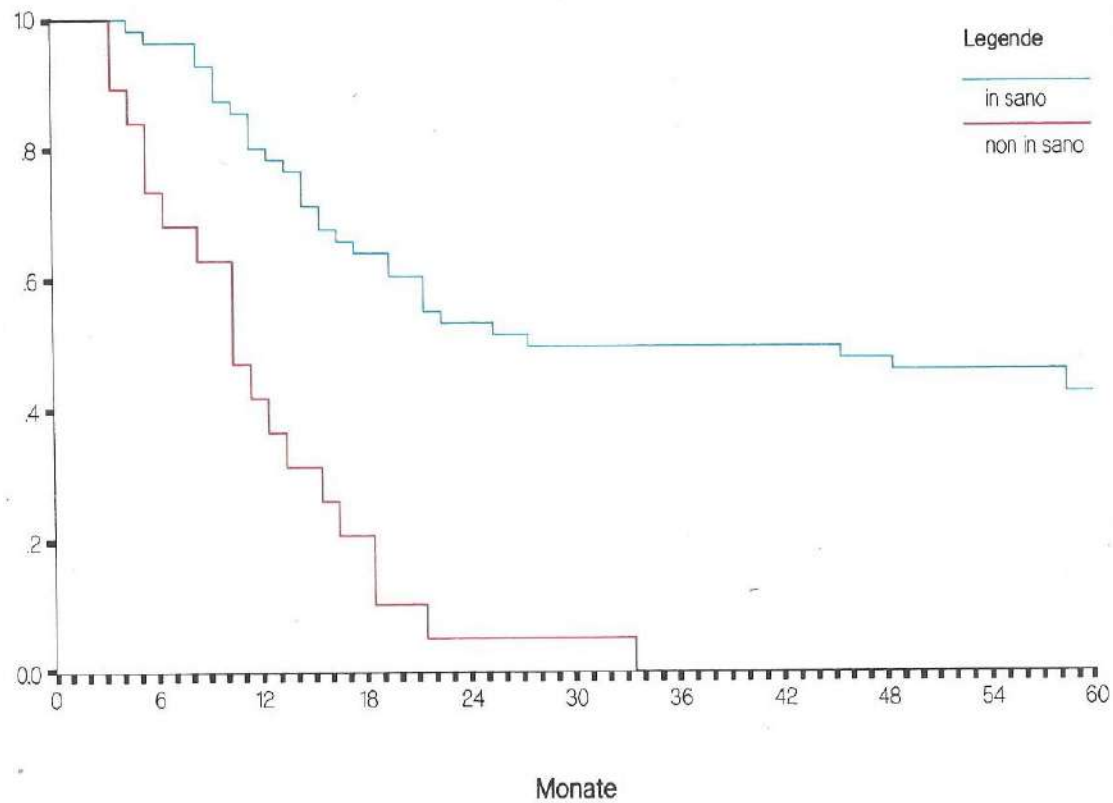
Die toxischen Nebenwirkungen der Behandlung werden in Tabelle 2. und 3. sowie Abbildung 7 dargestellt. Die Anzahl sowohl, wie die Schwere der Nebenwirkungen sind bei der Behandlungsmethode A (Chirurgie und alternierende Chemo-Radiotherapie) höher als bei der Behandlungsmethode B (Chirurgie und Radiotherapie). Die hämatotoxischen Nebenwirkungen sind in Anzahl und Grad unter Behandlung A deutlich höher als unter Behandlung B. Die für die Klinik und die Therapie-Abbrüche wichtigen Grade 3 und 4 sind vor allem unter Behandlung A wahrzunehmen. Die daraus resultierenden Infektionsraten nehmen unter Behandlung A auch zu. Unter Behandlung A gab es sogar 2 Ereignisse mit tödlich verlaufender Sepsis bei Pancytopenie.

Nur die Mukositis/Dermatitis-Gefahr ist unter beiden Behandlungskonzepten ungefähr gleich hoch.



Grafik 5.

Überlebensraten nach histologischer Differenzierung in Monaten.



Grafik 6.

Überlebensraten nach Bestimmung der chirurgischen Resektionsgrenzen als in sano / non in sano in Monaten.

Gruppe A	Total (%)	Grad 1 (%)	Grad 2 (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Anaemie	16	4	8	4	
Thrombopenie	8	4			4
Leukopenie	20	8		12	
Übelkeit/ Erbrechen	16	4			12
Nephrotoxizität	8	8			
Mukositis	48	44	4		
Dermatitis	56	52		4	
Kardial	4			4	
Infektion	20	4	4	4	8

Tabelle 2.

Häufigkeit der toxischen Nebenwirkungen nach alternierender Chemo-Radiotherapie.

Gruppe B	Total (%)	Grad 1 (%)	Grad 2 (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Anaemie	6	4	2		
Thrombopenie	4	2	2		
Leukopenie	4	2		2	
Übelkeit/ Erbrechen	4	4			
Nephrotoxi- zität	4	4			
Mukositis	54	40	14		
Dermatitis	68	62	2	4	
Kardial	-				
Infektion	2	2			

Tabelle 3.

Häufigkeit der toxischen Nebenwirkungen nach Radiotherapie.

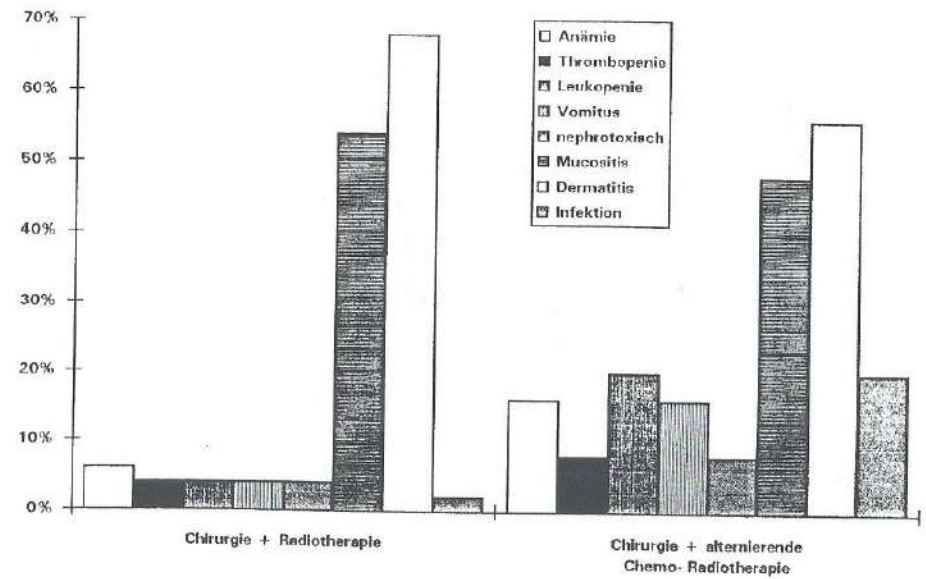


Abbildung 7.

Verteilung der toxischen Nebenwirkungen unter verschiedenen Behandlungskonzepten.

Übelkeit und Erbrechen kommen unter Behandlung A vermehrt vor. Bei 35,7 % der Patienten konnte die Behandlung nicht vollständig durchgeführt werden. Dies war bei 52,0 % der Patienten aus der Behandlungsgruppe A der Fall und bei 16,0 % der Patienten aus Behandlungsgruppe B (Abbildung 8. ). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (  $p= 0.00270$  ). Ursachen der Therapieabbrüche werden auch in Tabelle 4. dargestellt:

Ein reduzierter Allgemeinzustand war bei 12,0 % der Patienten aus der Gruppe A und 16,0 % aus der Gruppe B die Ursache für den Behandlungsabbruch. Als meist vorkommende Ursache fand sich bei den kombiniert nachbehandelten Patienten die Hämatotoxizität mit oder ohne Infektion. Seltener kommen Übelkeit, Erbrechen ( 12,0 %) und Herzinsuffizienz ( 4,0 %) vor.

Abbildung 9. zeigt die während der Behandlung aufgetretenen Fernmetastasen in der Gesamtgruppe. Tabelle 5. zeigt die Verteilung der Fernmetastasen bei den verschiedenen behandelten Kollektiven. Bei 26,7 % der totalen Patientenpopulation gab es Fernmetastasen. Bei Behandlungsgruppe A war dies in 20,0 % der Fall und bei Behandlungsgruppe B in 30,0 %. Zumeist kamen Lungenmetastasen mit 14,7 %, Knochenmetastasen mit 6,7 % und Lebermetastasen mit 5,3 % vor. Andere Lokalisationen von Fernmetastasen wurden nicht beobachtet.

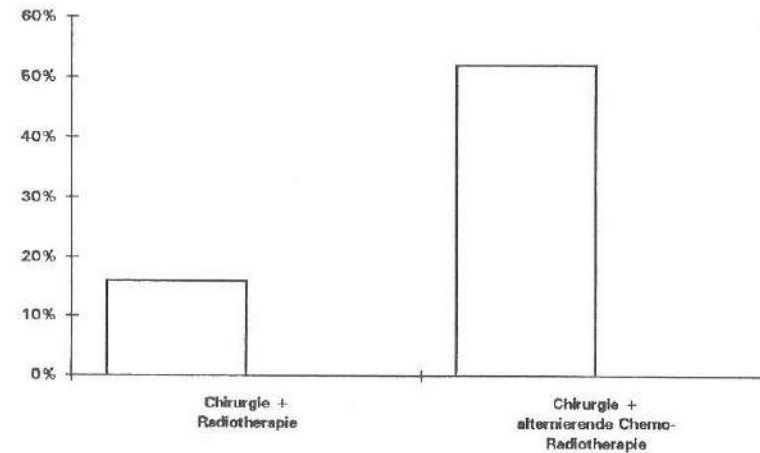


Abbildung 8.

Therapieabbruch während Gesamtbehandlung.



	<u>Arm A (%)</u>	<u>Arm B (%)</u>
Allgemeinzustand/ Ablehnung	12	16
Hämatotoxizität/ +/- Infektion	24	-
Erbrechen/Übelkeit	12	-
Herzinsuffizienz	4	-

Tabelle 4.  
Ursachen der Therapieabbrüche.

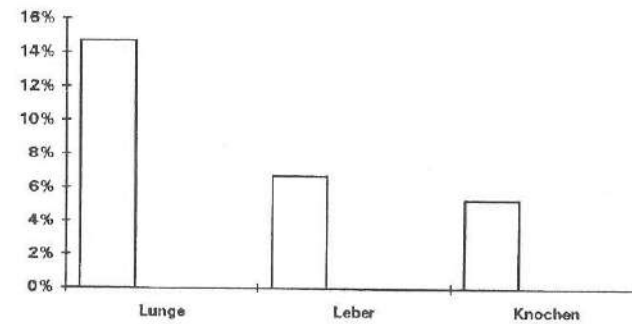


Abbildung 9.

Fernmetastasenlokalisierung während der Behandlung.

	Total	Gruppe A	Gruppe B
	(%)	(%)	(%)
Leber	5,3	4	6
Lunge	14,7	12	16
Knochen	6,7	4	8
	<hr/>		
	26,7	20	30

Tabelle 5.

Anzahl der Fernmetastasen im Verlauf der Behandlung.

Es gab auch Todesfälle, die nicht direkt tumorbedingt waren, bei einem Patienten aus der Behandlungsgruppe A ( 4,0 % ) als Folge eines Apoplex. Bei einem Patienten aus der Behandlungsgruppe B ( 2,0 % ) nach akutem Herzversagen und ebenfalls bei einem Patienten aus der Behandlungsgruppe B nach Suizid (Tabelle 6.).

	<u>Arm A (%)</u>	<u>Arm B (%)</u>
Herzinsuffizienz	-	2
Suizid	-	2
Apoplex	4	-

Tabelle 6.

Todesfälle nicht tumorbedingt.

#### DISKUSSION

Die Prognose der lokal fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren hat sich in den letzten 20 Jahr nicht wesentlich verbessert (1,2,5). Zur Verbesserung der Einsicht in diese Materie ist es wichtig, prognostische Faktoren zu identifizieren, die für die Überlebenszeit der einzelne Patienten eine Rolle spielen:

1.) Alter und Geschlecht sind keine signifikanten Faktoren für die Prognose (5).

2.) Als wichtigster prognostischer Faktor gilt das TNM-Stadium (2,5-8,16). Da alle Patienten bei dieser Studie das gleiche T- und M-Stadium hatten ist hier das N-Stadium das wichtigste (T4 und M0). Das Vorhandensein von Halslymphknotenmetastasen halbiert grob gesehen die Prognose quoad vitam (24). In dieser Studie haben Patienten mit N0 / N1 eine 5-Jahresüberlebensrate, die weit über der der Patienten mit N2 / N3 liegt.

Die Häufigkeit der Halslymphknotenmetastasen ist in erster Linie abhängig vom T-Stadium. Dies erklärt die hohe Anzahl von Patienten mit Lymphknotenbefall. Die geringe Inzidenz der N3-Patienten hängt zusammen mit der neuen Klassifizierung des N-Stadiums (14). Die gleiche Prognose bei N2B und N2C hängt damit zusammen, daß eine eventuell vorhandene kontralaterale Lymphknotenmetastase fast immer operativ entfernt werden kann und somit kein höhergradige limitierender Faktor ist.

3). Die Primärtumorlokalisation ist ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor (5,25). Eine Manifestation im Larynx ist bekannterweise mit einer besseren Prognose verbunden als Manifestationen in Oropharynx oder in der Mundhöhle. Der Hypopharynx gilt als prognostisch ungünstigste Primärtumorlokalisation(16). Unsere Ergebnisse bestätigen diese Aussage.

4). Als weiterer allgemein anerkannter Faktor für die Prognose gilt der "Performance Status", ausgedrückt in Karnofsky-Index. Patienten mit einem hohen Karnofsky-Index haben eine bessere Prognose als Patienten mit einem niedrigen Wert (2,5,7,8,12,13.). Wir können dies bestätigen (Grafik 4). Unsere Ergebnisse entsprechen den Resultaten aus der Literatur (2).

5). Die histologische Differenzierung ist kein nachgewiesener prognostischer Faktor. Die meisten Tumoren sind nämlich mäßig differenziert und die Differenzierung korreliert nicht so gut mit der Prognose wie z.B. das T- und N-Stadium. Darum ist die histologische Differenzierung allein von geringer Bedeutung.

Es gibt strittige Meinungen in der Literatur über den Wert der Morphologie des Tumors(5,7,8,16,25,31). Die meisten randomisierten Studien zeigen hier keinen prognostischen Wert. Andererseits ist nachgewiesen, daß die histologische Differenzierung eine Rolle spielt in der Inzidenz der Halslymphknotenmetastasen bei Larynx-, Oropharynx- und Mundhöhlen-Tumoren. Weiter-

hin ist eine größere Lokalrezidivneigung bei Larynx- und Hypopharynx-Tumoren bei undifferenzierten Tumoren nach Chirurgie beschrieben (7,8,32). Wir haben festgestellt, daß schlecht/undifferenzierte Tumoren eine signifikant schlechtere Prognose haben als mäßig und gut differenzierte Tumoren. Schlecht differenzierte Tumoren haben eine größeren Invasion in vaskuläre und lymphatische Strukturen. Auch andere Untersucher haben gefunden, daß diese größeren Invasionsneigungen der schlecht/undifferenzierten Tumoren zu einer größeren Metastasierungsneigung führt (8,32).

6). Die vollständige chirurgischen Resektion ("in sano-Resektion") ist bei lokal fortgeschrittene Tumoren die Basis für eine erfolgversprechende Therapie. Eine unvollständige Resektion führt zu hoher Rezidivneigung und muß als Palliativmaßnahme betrachtet werden (7,16,25).

Wir fanden eine 5-Jahresüberlebensrate bei in sano resezierten Tumoren von 42,9 % . Bei den nicht in sano operierten Patienten wird eine 5-Jahresüberlebenszeit nie erreicht. Alle Patienten die nicht kurativ operiert werden konnten, verstarben innerhalb von 3 Jahren.



Seit Anfang der 60'er Jahren wird die Chemotherapie bei der Behandlung von Kopf-Halstumoren eingesetzt. Anfangs gab es Studien, in denen Chemotherapeutika bei Rezidivtumoren oder inoperablen Tumoren als Palliativmaßnahme eingesetzt wurden. Später, Ende der 70'er Jahre, wurden viele klinische Versuchsreihen publiziert, bei denen Chemotherapie vor der Standardtherapie angewendet wurde (Induktionschemotherapie). Die Mehrzahl dieser Studien war nicht randomisiert. Die randomisierten Studien enthielten oft eine Mischung von Patienten (verschiedene Primärtumorlokalisationen, T/N/M-Stadium) und Chemotherapieprotokolle. Dadurch ist eine exakte Beurteilung nicht möglich (1,2). Für die neoadjuvante Chemotherapie (Induktionschemotherapie) sprechen einige theoretische Gründe. Der Allgemeinzustand des Patienten, ausgedrückt im sogenannten "Performance-Status" ist nach Ablauf der Standardtherapie deutlich schlechter als vorher. Dadurch wird eine bessere Toleranz der Chemotherapie vor einer Standardtherapie erwartet. Nach Ablauf der Standardtherapie ist mit einer verminderten Vaskularisierung des Tumorgebietes zu rechnen. Dabei könnte es zu einer inadäquaten loko-regionären Konzentration des Chemotherapeutikums kommen. Als weiterer Vorteil wurde gesehen, daß nach Induktionschemotherapie weniger radikal und somit organschonender operiert werden konnte (7,8,16). Obwohl dies als

angenehme Möglichkeit für den Operateur erschien, zeigte sich aber rasch, daß das remissionsbedingte Verschwinden präziser Tumorgrenzen ein erhöhtes Rezidivrisiko mit sich brachte (5). Als Nachteil galt auch eine höhere Toxizität für Radiotherapie nach vorabgegangener Chemotherapie sowie eine Zunahme der toxischen Nebenwirkungen. Einige Autoren wiesen auf ein erhöhtes Risiko auf Fernmetastasen als Folge der verspäteten Standardtherapie hin. Dies wurde in einem Tiermodell bestätigt (5). Insgesamt verlängert sich die Dauer der Behandlung (die an sich schon sehr zeitaufwendig ist). Es stellte sich auch heraus, daß einige Patienten nach Induktionschemotherapie nicht mehr zu motivieren waren, die Standardtherapie durchführen zu lassen.

Die ersten Pilot-Studien mit Induktionschemotherapie wurden mit Cisplatin, Bleomycin und Methotrexat durchgeführt. Vor allem mit Cisplatin konnten hohe Ansprechraten erreicht werden (2,16). Diese Resultate mit geringer Toxizität und ohne Zunahme der intra-und postoperativen Komplikationen führte zu einer Anzahl von randomisierten Studien mit Induktionschemotherapie. In diese randomisierten Studien fanden sich hohe Ansprechraten. Nach Induktionschemotherapie mit Cisplatin konnte in 30-40 % klinisch eine Vollremission erreicht werden. Bei 30-70 % von dieser Gruppe konnte die Vollremission histologisch bestätigt werden. Leider führte dies nicht zu einer Zunahme der Gesamtüberlebenszeit (1,6-8,27)!



Einige Studien berichteten sogar über eine schlechtere Überlebensrate in Vergleich mit der Standardtherapie. Dadurch verließen viele Arbeitsgruppen diese Induktionschemotherapie wieder Mitte der 80'er Jahren. Andere Gruppen sahen dies als Anlaß weiter zu forschen nach aggressiveren Chemotherapieprotokollen (15). Auch spätere Chemotherapieprotokolle, mit bis zu 5 Zyklen zeigten jedoch keine Besserung der Langzeitüberlebensrate.

Ansprechraten unter Kombinationen von einzelnen Chemotherapeutika waren ungefähr 10 % höher als unter Monochemotherapie (2). Als beste Kombination stellte sich die Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil heraus. Hiermit konnten die besten Ansprechraten und Überlebenszahlen erreicht werden (2).

Viele einzelne Substanzen oder Kombinationen von Substanzen sind in Kombination mit einer Radiotherapie eingesetzt worden. Die bekanntesten sind Hydroxyurea, Methotrexat und Bleomycin. Die Wirkung dieser Chemotherapeutika als Monotherapie hat sich bei randomisierten Studien nicht bestätigt. Methotrexat, Bleomycin und auch das häufig benutzte 5-Fluorouracil verursachen Mukositis. Dies führt oft zu einer Verminderung der Therapietoleranz. Erst später wurde Cisplatin in Kombination mit einer Radiotherapie eingesetzt.

Cisplatin ist eine aktiv wirksame Substanz bei Kopf-Halstumoren. Es verursacht keine Mukositis (2,21). Cisplatin hat radio-

sensitivierende Eigenschaften: Es erhöht die Zelltötungsrate durch Radiotherapie (1,2,6,8,9,19,21). Diese Wirkung gilt auch bei hypoxischen Zellen.

Durch Tumor-"Debulking" unter Chemotherapie mit Cisplatin wird eine bessere Vaskularisierung und dadurch bessere Oxygenierung aller Tumorzellen erreicht. Die Zahl der hypoxischen Tumorzellen, die weniger strahlensensibel sind, wird dadurch vermindert:

In den 70'er Jahren wurde nachgewiesen, daß Cisplatin bei metabol inaktiven Bakterien radiosensitivierend wirkt (1,10,26). 1979 wurde dies auch bei menschliche Zellen nachgewiesen (10,26). Es gibt 2 Hypothesen, in denen diese Potenzierung von bestrahlungsbedingter Zelltötung erklärt wird (10). Als erste Hypothese gilt, daß Cisplatin freie Radikale stabilisiert und damit die indirekte Zelltötung nach Radiotherapie verstärkt. Dies trifft vor allem auf Bakterien zu. Die zweite Hypothese ist eine biochemische, wonach Cisplatin auf dem Niveau der zellulären Reaktionen die Erholung von strahlenbedingten Schäden hemmt (5,7,8,9,10). Dies spielt vor allem eine Rolle bei menschlichen Zellen. Diese radiosensitivierende Wirkung von Cisplatin unter hypoxischen Zuständen simuliert den klinischen Zustand, der bei fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren

auffällt (26). Dadurch wurde Cisplatin vermehrt bei klinischen Versuchsreihen mit Chemotherapie eingesetzt. Auch von 5-Fluorouracil ist eine radiosensitivierende Wirkung nachgewiesen.

In 15 randomisierten Studien, wobei die Radiotherapie verglichen wurde mit kombinierter Chemo-Radiotherapie, beobachtete man eine signifikante Zunahme der Mukositis als Nebenwirkung in der Gruppe der kombiniert behandelten Patienten. Davon zeigten 9 Studien eine höhere Ansprechrate, aber nur eine Studie konnte eine Verlängerung der Langzeitüberlebensrate nachweisen (6). Die Kombination von Cisplatin mit Radiotherapie ergibt hohe Ansprechraten. Wegen der bekannt guten Ergebnisse bei der Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil wurde diese Kombination zusammen mit der Radiotherapie eingesetzt. Diese Kombination erzielte auch die höchsten Remissionsraten (8). Als Nachteil gilt eine Zunahme der toxischen Nebenwirkungen (6,16). Die adjuvante Chemotherapie kann in 2 Formen eingesetzt werden:

1. Sequentielle Chemotherapie. Hierbei wird zuerst Chemotherapie gegeben und später erfolgt die Radiotherapie. Ziel dieser Reihenfolge ist die Radiosensitivierung durch eine vorausgegangene Chemotherapie. Auf Grund dieser theoretischen Vorteile wurde eine Verbesserung der Überlebensraten erwartet. Randomisierte Studien konnten aber keine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nachweisen.

2. Alternierende Chemotherapie. Hierbei wird gleichzeitig eine kombinierte Chemo-Radiotherapie durchgeführt.

Chemo-Radiotherapie kann auch gleichzeitig ohne Dosisreduktion verabreicht werden. Dadurch verkürzt die alternierende Chemo-Radiotherapie die totale Behandlungsdauer und maximiert die Dosisintensität. Randomisierte Studien, die alternierende Chemo-Radiotherapie mit sequentieller Chemo-Radiotherapie vergleichen, zeigen eine bessere Überlebensquote für die Gruppe der alternierenden Therapie. Dies unterstützt das Prinzip der Dosisintensivierung. Man könnte diese Ergebnisse auch so interpretieren, daß die verspätete Radiotherapie unter sequentieller Chemo-Radiotherapie die Prognose verschlechtert (8). Randomisierte Studien mit alternierender Chemo-Radiotherapie zeigen eine bessere Reaktion. Nicht-randomisierte Studien bestätigen dagegen die hohen Remissions-Raten bei Cisplatin und 5-Fluorouracil mit gleichzeitiger Radiotherapie ( 52-94%)(5).

Bei unserer Studie ist es ebenfalls nicht gelungen, eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nachzuweisen. Obwohl statistisch nicht signifikant, werden unter alternierender Chemo-Radiotherapie sogar schlechtere Überlebenszeiten registriert. Dies muß in Relation gebracht werden mit der Anzahl und Schwere



der toxischen Nebenwirkungen unter alternierender Chemo-Radiotherapie.

Die Mukositis spielt bei alternierender Chemo-Radiotherapie mit Cisplatin keine größere Rolle als unter Standard Therapie (1,26). Von klinischen Bedeutung sind vor allem die hämatotoxischen Nebenwirkungen und Übelkeit mit Erbrechen. Dies zusammen mit einer Reduzierung des Allgemeinzustandes führt oft zum Therapieabbruch (1,13).

Mehr als die Hälfte der Patienten kann die alternierende Chemo-Radiotherapie nicht beenden und muß deshalb die Gesamtbehandlung frühzeitig abbrechen. Chemotherapie während oder nach abgelaufener Radiotherapie ist verbunden mit einem viel höheren Prozentsatz an Therapie-abbrüchen, als dies der Fall ist bei Induktionschemotherapie (6). Zwei Patienten aus unserem Kollektiv (8,0 %) starben an direkten toxischen Nebenwirkungen einer alternierenden Chemo-Radiotherapie. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand sind die toxischen Nebenwirkungen zwar gut tolerabel, aber bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die oft polymorbide sind ist, scheitert diese Therapiemöglichkeit überproportional häufig (5,22). Die Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand und schlechter Prognose, tolerieren eine solche Therapie überhaupt nicht. Gerade für dieses Patientenkollektiv war aber ursprünglich die adjuvante Chemotherapie gedacht.

Die Standardtherapie (Chirurgie und Radiotherapie) kann im Gegensatz bei 84,0 % der Patienten vollständig durchgeführt werden. Diese Therapie ist wesentlich besser verträglich und führt nach unserer Untersuchung nicht zu schlechteren Ergebnissen. Es gibt keine randomisierte Studie, die eine Verlängerung der Langzeitüberlebensrate unter irgendeiner Form von adjuvanter Chemotherapie nachweisen kann (1,13). Nicht nur die Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch geführt haben, sind dabei wichtig. Es gibt unter alternierender Chemo-Radiotherapie eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität. Diese Lebensqualität läßt sich zwar schlecht objektivieren, aber man sollte dies bei der Diskussion der richtigen Therapieform immer beachten. Als Folge der Chemo-Radiotherapie sieht man eine Zunahme der lokalen Fibrose. Dies führt zu funktionellen Einbußen (z.B. eingeschränkte Beweglichkeit der Restzunge, Schluck- und Sprachstörungen). Diese Funktionsstörungen haben keinen Einfluß auf die Überlebenszeiten, verursachen aber eine deutliche Minderung der Lebensqualität. Auch diese Nebenwirkungen und Risiken müssen berücksichtigt werden, wenn es darum geht, die Rolle der Chemotherapie zu evaluieren.

KLASSISCH: ---> CHIRURGIE / RADIOTHERAPIE

ADJUVANT: ---> CHIRURGIE / RADIOTHERAPIE +  
CHEMOTHERAPIE

INDUKTION: ---> CHEMOTHERAPIE + CHIRURGIE / RADIO-  
THERAPIE

KOMBINIERT: ---> CHIRURGIE + CHEMO / RADIOTHERAPIE

1. Sequentiell: Chemo/Radiotherapie  
nacheinander

2. Alternierend: Chemo/Radiotherapie  
gleichzeitig

Die Überlebenskurven bei allen fortgeschrittenen Kopf-Hals-Malignomen zeigen eine rasche Zunahme der Todesfälle in den ersten zwei Jahren. Danach stellt sich ein Plateau ein und es wird nur noch eine geringe Anzahl von Todesfällen registriert. Darum muß man wohl bei der Nachsorge ab dem 2. Jahr vor allem auf Zweittumormanifestationen achten. Diese Zweittumoren werden in der Literatur mit 1,1-40,0 % unterschiedlich wahrgenommen (5,27,30). Auch der hohe Prozentsatz von Zweittumoren bei unserer Patientpopulation trägt bei zu den registrierten schlechten Überlebensraten (15).

Bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate können wir keine Verbesserung nach alternierender Chemo-Radiotherapie nachweisen im Vergleich mit Radiotherapie nach Chirurgie. Randomisierte Studien können zwar hohe Ansprechraten nachweisen, dies läßt sich aber nicht in höheren Überlebensraten ausdrücken (1,2,5,6,12,13).

Mögliche Ursachen für die Ineffektivität der Chemotherapie sind einerseits die toxischen Nebenwirkungen und andererseits die Anwesenheit von hypoxischen Zellen. Diese hypoxischen Zellen, die als relativ strahlenresistent gelten, liegen weit von funktionierenden Blutgefäßen entfernt, so daß die chemotherapeutischen Substanzen nicht durchdringen können (28,29). Auf Grund dieser Fakten ist der Einsatz von Chemotherapie in der Routine-Behandlung von Kopf-Halstumoren (zur Zeit) nicht gerechtfertigt (2,5,6,12,16,18,26,31). Eine andere Ursache für die

relative Ineffektivität der Chemotherapie ist die geringe Anzahl von Voll-Remissionen nach Chemotherapie trotz hoher Ansprechraten. Nur nach Vollremision hat man Aussicht auf eine Verlängerung der Überlebenszeit. Der Wert einer Teilremission für die Überlebenszeit ist nur gering (1,2,5,7,12,23). Weitere Forschungen nach neuen Chemotherapeutika sollten dann auch auf die Voll-Remission gerichtet sein und nicht nur auf Ansprechraten (2).

Die Toxizität von Cisplatin und 5-Fluorouracil ist akzeptabel. Durch Zufügen von anderen Chemotherapeutika gleichzeitig nehmen die Vollremissionsraten zu. Aber die dabei resultierenden Mukositis-Nebenwirkungen nehmen ebenfalls zu und sind somit oft dosislimitierend. Deswegen sind prophylaktische Therapien, um die strahlen- und chemotherapieinduzierten Mukositis-Fälle zu vermindern, wichtig für die Entwicklung von Kombinationen mit höheren Vollremissionsraten unter tolerierbaren Nebenwirkungen. Amphotericin B, Polymixin B und Tobramycin haben nachgewiesene prophylaktische Wirkungen bezüglich strahleninduzierter Mukositis (6).

Wir brauchen effektivere Chemotherapeutika mit höheren Vollremissionsraten, um höhere Langzeitüberlebensraten zu erreichen. Chemotherapie wurde bis jetzt bei einer heterogenen Gruppe von Patienten eingesetzt (fortgeschrittenen Kopf-Hals-tumoren). Es wäre wichtig, anhand von prognostischen Faktoren

die Patienten zu selektieren, die am ehesten Vorteile durch eine Chemotherapie haben (16). Dazu müssen diese Chemotherapeutika natürlich auch noch weniger toxisch sein, um sie bei einer derartig vorgeschädigten Population wie der Gruppe der HNO-Tumor Träger einzusetzen (1,2,5).



#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Prognose von lokal fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren ist schlecht. Um diese Prognose zu verbessern, werden immer wieder Chemotherapeutika in verschiedensten Kombinationen eingesetzt. Die Cisplatin enthaltende Chemotherapie gilt dabei als meist erfolgversprechend. Die kombinierte Chemo-Radiotherapie, gleichzeitig durchgeführt nach Chirurgie, hat die besten Ergebnisse auf Grund der radiosensitivierenden Eigenschaften von Cisplatin. Obwohl aber hohe Ansprechraten erreicht werden, kann eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nicht nachgewiesen werden.

Wir haben die Standardtherapie (Chirurgie + Radiotherapie) verglichen mit der alternierenden Chemo-Radiotherapie nach Chirurgie. Auch wir konnten keine Besserung, sondern eine Verschlechterung der Überlebenszeiten nach alternierender Chemo-Radiotherapie im Kombination mit vorausgegangener Chirurgie registrieren. Die enorme Zunahme der toxischen Nebenwirkungen führt zu einem sehr hohen Prozentsatz von Therapieabbrüchen und zu einer Zunahme der Morbidität. Die Chemotherapie sollte deshalb bei Standardtherapieprotokollen nicht eingesetzt werden.

Für die Zukunft sollten Chemotherapie-Protokolle zur Verfügung stehen, die eine höhere Rate an Voll-Remissionen bewirken und die geringere toxische Nebenwirkungen haben.

Man sollte hierfür Patienten anhand von prognostischen Faktoren selektieren, die besonders gut auf eine Chemotherapie reagieren können.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adelstein D.J., Sharan, V.M., Scott Earle, A., Shah, A.C., Vlasout, C., Haria, C.D., Carter, S.G., Damm, C., Hines, J.D.: Chemoradiotherapy as initial management in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 70 (1986), 761-767.
2. Al-Sarraf, M.: Head and neck cancer: chemotherapy concepts. *Semin Oncol* 15 (1988), 70-85.
3. Blitzer, P.H.: Epidemiology of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15 (1988), 2-9.
4. Brady, L.W., Davis, L.W.: Treatment of head and neck cancer by radiation therapy. *Semin Oncol* 15 (1988), 29-38.
5. Choksi, A.J., Dimery, I.W., Hong, W.K.: Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer : the past, the present, and the future. *Semin Oncol* 15 (1988), 45-59.
6. Clark, J.R., Dreyfuss, A.I.: The role of cisplatin in the treatment regimens for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 18 (1991), 34-48.
7. Clark, J.R., Fallon, B.G., Dreyfuss, A.I., Norris, C.M., Anderson, J.W., Ervin, T.J., Anderson, R.F., Chaffey, J.T., Miller, D., Frei III, E.: Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15 (1988), 35-44.
8. Clark, J.R., Frei III, E.: Chemotherapy for head and neck cancer: progress and controversy in the management of patients with M0 disease. *Semin Oncol* 16 (1989), 44-57.
9. Coughlin, C.T., Richmond, R.C.: Platinum based combined modality approach for locally advanced head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (1985), 915-919.
10. Coughlin, C.T., Richmond, R.C.: Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 16 (1989), 31-43.
11. Desai, P.B., Vyas, J.J., Sharma, S., Advani, S.H., Gopal, R., Saikia, T.K., Dinshaw, K.A., Pinto, J.M., Swaroop, V.S.: The impact of combined therapeutic modalities in head, neck, and esophageal cancer. *Semin Oncol* 1 (1985), 116-131.
12. Ervin, T.J., Clark, J.R., Weichselbaum, R.R., Fallon, B.G., Miller, D., Fabian, R.L., Posner, M.R., Norris, C.M., Tuttle, S.A., Schoenfeld, D.A., Price, K.N., Frei III, E.: An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 5 (1987), 10-20.
13. Fu, K.K.: Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer: promise vs. fulfillment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986), 285-286.
14. Hermanek, P., Sobin, L.H.: TNM- classification of malignant tumours. Springer Verlag, New York Berlin Heidelberg, (1987).

15. Huang, A.T., Cole, T.B., Fishburn, R., Jelovsek, S.B.: Adjuvant chemotherapy after surgery and radiation for stage III and IV head and neck cancer. *Ann Surg* 200 (1984), 195-199.
16. Jacobs, C.: Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. *Semin Oncol* 18 (1991), 504-514.
17. Johnson, J.T., Myers, E., Srodes, C.H., Mayernik, D.G., Sigler, B.A., Schramm, Jr, V.L., Nolan, T.A., Wagner, R.L.: Maintenance chemotherapy for high-risk patients. *Arch Otolaryngol* 111 (1985), 727-729.
18. Jose, B., Desmukh, Y., Sharma, S.C.: Local control in advanced head and neck cancer by combined modalities of treatment. *J Surg Oncol* 26 (1984), 230-232.
19. Kaplan, M.J., Hahn, S.S., Johns, M.E., Stewart, F.M., Constable, W.C., Cantrell, R.W.: Mitomycin and fluorouracil with concomitant radiotherapy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 111 (1985), 220-222.
20. Kun, L.E., Toohill, R.J., Holoye, P.Y., Duncavage, J.A., Byhardt, R.W., Ritch, P.S., Grossman, T.W., Hoffmann, R.G., Cox, J.D., Malin, T.: A randomised study of adjuvant chemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986), 173-178.

21. Muggia, F.M., Norris, Jr., K.: Future of chemotherapy with cisplatin. *Semin Oncol* 16 (1989), 123-128.
22. Paterson, I.C.M., Quilty, P.M.: Cisplatin-containing chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol* 36 (1985), 607-610.
23. Shaw, H.J., Price, L.A., Hill, B.T.: Treatment of advanced squamous cell carcinomas of the head and neck with initial combination chemotherapy prior to surgery and/or radiotherapy: five-year survival data. *J Laryngol Otol* 98 (1984), 75-82.
24. Snow, G.B.; Balin, A.J.M.; Arendse, J.W.; Karim, A.B.M.F.; Bartelink, H.; van der Waal, I.; Tiwari, R.M.: Prognostic factors in neck node metastasis. In: Larson, D.L.; Ballantyne, A.J.; Guillaumondegui, O.M.: *Cancer in the neck*. Mac Millan Publishers, New York, (1986), 53-63.
25. Snow Jr, J.B.: Surgical management of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15 (1988), 20-28.
26. Snyderman, N.L., Wetmore, S.J., Suen, J.Y.: Cisplatin sensitization to radiotherapy in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112 (1986), 1147-1150.



27. Spaulding, M.B.; Castillo, M.; Lore', J.; Heffner, H.:  
Surgery vs. chemotherapy plus surgery for carcinoma of the  
head and neck. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg 118 (1992)  
248-251.
28. Tannock, I.F., Browman, G.: Lack of evidence for a role of  
chemotherapy in the routine management of locally advanced  
head and neck cancer. J Clin Oncol 4 (1986), 1121-1126.
29. Taylor IV, S.G.: Why has so many chemotherapy done so  
little in head and neck cancer? J Clin Oncol 5 (1987), 1-3.
30. de Vries, N.: New primary tumours in head and neck cancer  
patients. In: Pastorino, U.; Hong, W.K.: Chemoimmuno pre-  
vention of cancer. Thieme, Stuttgart New York, (1991), 135-  
139.
31. Weichselbaum, R.R., Clark, J.R., Miller, D., Posner, M.R.,  
Ervin, T.J.: Combined modality treatment of head and neck  
cancer with cisplatin, bleomycin, methotrexate-leucovorin  
chemotherapy. Cancer 55 (1985), 2149-2155.
32. Zarbo, R.J., Crissman, J.D.: The surgical pathology of head  
and neck cancer. Semin Oncol 15 (1988), 10-19.

#### LEBENS LAUF

Name: Nijs

Vornamen: Marcus Maria Bernardus

Geburtsdatum: 11.03.1960

Geburtsort: Maastricht/Niederlande

Schule: Gymnasium 8/72 bis 7/78, Alberdingk  
Thijm College Hilversum/Niederlande

Studium Medizin: 8/78 bis 6/84, Rijksuniversiteit Limburg  
Maastricht/Niederlande

Militärdienst: 10/84 bis 3/86, Assistenzarzt HNO-Ab-  
teilung, Militärkrankenhaus Utrecht/Nie-  
derlande

Allgemeinmedizin: 3/86 bis 7/86 Assistenzarzt Allgemein-  
medizin in Allgemeinarztpraxis Dr.  
R.A.M. Dejong, Rijksuniversiteit Limburg  
Maastricht/Niederlande,

HNO-Ausbildung: 7/86 bis 12/90 Assistenzarzt für Hals-  
Nasen-Ohrenheilkunde, Prof. Dr. Gose-  
path, Mutterhaus der Borromäerinnen,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Johan-  
nes Gutenberg-Universität Mainz in Trier

12/90 Anerkennung als Facharzt für Hals-  
Nasen-Ohrenheilkunde, Ärztekammer Trier.

12/90 bis heute HNO-Arzt HNO-Klinik,  
Krankenanstalt Mutterhaus der Borro-  
mäerinnen, Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
in Trier.

5/92 Anerkennung Zusatzbezeichnung  
"Plastische Operationen", Ärztekammer  
Trier.