

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Dosierungskonzepte der Cisplatin-basierten Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Auswertung von Normalgewebstoxizität und therapieassoziierter Nebenwirkungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lara-Zoe Trapa
aus München

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.10.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Mark Praetorius

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Cordula Petersen

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung und Arbeitshypothese	1
2	Einleitung.....	2
2.1	Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
2.2	Diagnostik.....	4
2.3	Therapie	6
2.3.1	Operative Resektion.....	6
2.3.2	Strahlentherapie	7
2.3.3	Chemotherapie.....	7
2.3.4	Dosierungskonzepte bei simultaner Radiochemotherapie	8
2.3.5	Nebenwirkungen der Radiochemotherapie.....	9
2.4	Pharmakologische Eigenschaften von Cisplatin.....	10
2.4.1	Pharmakokinetik.....	10
2.4.2	Nephrotoxische Pathophysiologie.....	11
2.5	Kategorisierungen	12
2.5.1	Karnofsky-Index und ECOG-Score	12
2.5.2	Graduierung nach CTCAE	13
2.6	Alternative medikamentöse Therapien	14
2.7	Ziel der vorliegenden Arbeit	15
3	Patienten und Methoden.....	16
3.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	16
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
3.3	Datenquellen.....	17
3.3.1	Klinische Parameter	17
3.3.2	Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	17
3.3.3	Therapiebezogene Parameter	18
3.4	Statistische Analysen.....	21
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Deskriptive univariate Verteilungsanalyse	22
4.1.1	Studienkollektiv	22
4.1.2	Tumorerkrankung.....	25
4.1.3	Dosiskonzepte.....	26
4.2	Bivariate Analyse.....	27
4.2.1	Tumorstaging	27
4.2.2	Therapieadhäsion und Compliance	28
4.2.3	Therapielimitierende Auswirkungen	32
4.3	Multivariate Analysen.....	37
4.3.1	Einfluss auf das Erreichen der Schwellendosis	37
4.3.2	Multivariate Analyse der Abbruchgründe	38
4.3.3	Multivariate Analyse der Nebenwirkungsausprägungen.....	39
5	Diskussion.....	42
6	Zusammenfassung.....	48
7	Summary.....	49

8	<i>Abkürzungen</i>	51
9	<i>Quellenverzeichnis</i>	52
10	<i>Danksagung</i>	58
11	<i>Curriculum Vitae</i>	59
12	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	60
13	<i>Anhang</i>	61

1 Fragestellung und Arbeitshypothese

Die kombinierte Radiochemotherapie zur kurativen Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren hat im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt (Blanchard et al., 2016). Cisplatin bildet dabei als Wirkstoff den Goldstandard. Hinsichtlich der Zieldosierung ist bekannt, dass sich das Gesamtüberleben bei einer kumulativen Gesamtdosis von 300 mg/m² um ca. 35% steigern lässt und das Erreichen einer Schwellendosis von ≥ 200 mg/m² bereits das Gesamtüberleben um 15% verbessert (Strojan et al., 2016). Jedoch ist bisher einzig das Dosiskonzept mit 100 mg/m² alle drei Wochen ausreichend mit Studien belegt, da die Dosisänderung auf 30 oder 40 mg wöchentlich bisher im Ermessen der zuständigen Therapeuten erfolgte und somit nur geringfügig in Studien untersucht wurde.

Als geteilte Dissertation werden die Endpunkte des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens von Doktorand Daniel Schodrok und die entstehende Normalgewebstoxizität und ihr Einfluss auf die Therapiecompliance durch die Doktorandin Lara-Zoe Trapa untersucht.

Es sollen die derzeit gängigen Dosiskonzepte miteinander verglichen werden:

30 mg/m² wöchentlich

40 mg/m² wöchentlich

100 mg/m² alle drei Wochen

Im Rahmen der Radiochemotherapie treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf, die den Therapieverlauf verzögernd beeinflussen oder sogar zu einem Verfehlen der Schwellen- und Zieldosis führen können (Bernier, 2008). Es soll daher zur Verbesserung der Therapiecompliance ein verträgliches Dosiskonzept ermittelt werden, welches zumindest ein Erreichen der Schwellendosis von 200 mg/m² ermöglicht.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Tumorerkrankungen stellen nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wie dem Herzinfarkt oder Schlaganfall, die zweithäufigste Todesursache in der Gesamtbevölkerung dar (Gaber and Robert-Koch-Institut, 2011). Grundsätzlich zählen zu den Kopf-Hals-Tumoren benigne sowie maligne Neoplasien des Nasen-, Mund- und Rachenraumes, der Nasennebenhöhlen sowie der Stimmlippen und des Kehlkopfes.

90% der malignen Entartungen stellen Plattenepithelkarzinome dar. In den verbleibenden Fällen handelt es sich um Adenokarzinome (5%) sowie um weitere seltenere Entitäten. Das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) ist dabei einer der häufigsten bösartigen, epithelialen Tumoren der Mundhöhle und der beweglichen Zunge nach der WHO-Klassifikation der Kopf- und Halstumoren der 4. Auflage (El-Mofty et al., 2017, Müller, 2017).

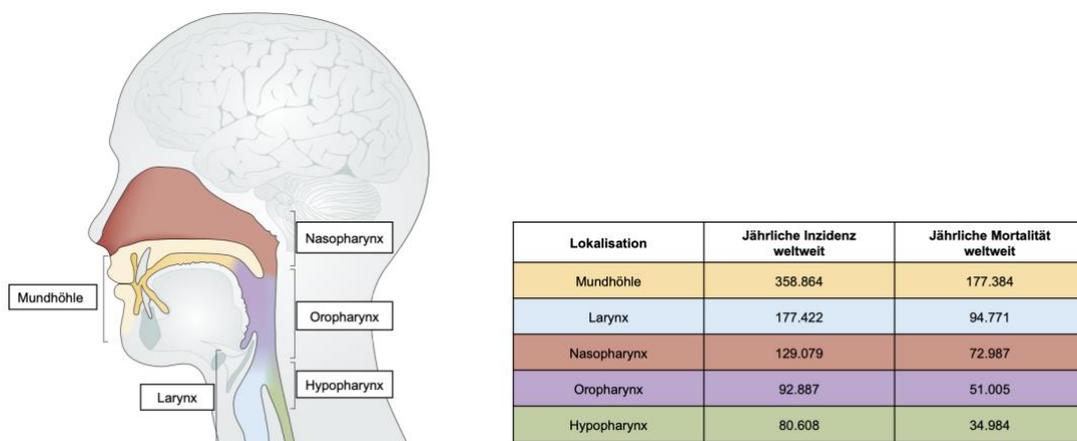


Abbildung 1: Schematische Zeichnung der Kopf-Hals-Region. Maligne Neoplasien des oberen Aerodigestivtraktes finden sich im Nasen-, Mund- und Rachenraum, den Nasennebenhöhlen sowie der Stimmlippen und des Kehlkopfes mit jährlichen, weltweiten Inzidenz- und Mortalitätszahlen aus 2019. Modifiziert nach (Cramer et al., 2019). Die Mundhöhle stellt dabei, die am häufigsten und der Hypopharynx, die am wenigsten betroffene Region dar.

Trotz Therapiefortschritts blieb die 5-Jahres-Überlebensrate für OSCC-Patienten in den letzten 50 Jahren bei rund 50% (Omar, 2015). Einer der Hauptgründe dafür ist, dass die Heilbarkeit einer Tumorerkrankung im Allgemeinen vom Stadium bei der Erstdiagnose abhängt. Obwohl die

Mundhöhle leicht zugänglich ist, werden die meisten OSCC erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert (UICC III und IV). Somit stellt das Stadium die wichtigste Determinante für eine angemessene Behandlung und Prognose dar (Marur and Forastiere, 2016). Dem voraus gehen meist Präkanzerosen, zunächst als gutartige Läsionen der Mundschleimhaut, die jedoch mit einem statistisch erhöhten Risiko einer Entartung verbunden sind (Warnakulasuriya et al., 2020). Hinsichtlich der Entstehung eines OSCC, handelt es sich jedoch – wie auch bei vielen anderen Tumorerkrankungen – um eine multifaktorielle Genese. Zu den gravierendsten exogenen Risikofaktoren zählen unter anderem der Tabak- und Alkoholkonsum. Während Tabakkonsum typischerweise häufiger die Ursache für die Entstehung eines Larynxkarzinoms ist, entartet das Epithel der Mundschleimhaut öfter bei übermäßigem Alkoholkonsum (Rivera, 2015). Ein weiterer Hauptrisikofaktor ist eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), welches insbesondere für die Krebsmanifestation im Mund- und Rachenraum eine wichtige Rolle spielt (Lechien et al., 2020). Insbesondere dem Hochrisikosubtyp mit Mutation des p16-Gen kommt eine besondere Gewichtung bei der Karzinogenese zu (Tribius and Hoffmann, 2013). Als weitere Risikofaktoren gelten eine fleischreiche, vitaminarme Ernährung bei zusätzlich mangelnder Mundhygiene, schlechtsitzender Zahnersatz, der zusätzlich eine mechanische Irritation hervorrufen kann sowie die berufliche Exposition zu Feinstaub (Kaatsch et al., 2015). Eine Reihe von Studien haben den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Entwicklung eines OSCC untersucht und konnten dabei ähnliche Risikofaktoren wie das Alter, die Lebensweise und Ernährung feststellen. Ein dem zugrunde liegender pathologischer Mechanismus, konnte jedoch nicht identifiziert werden. Bei der Entwicklung, Metastasierung und Prognose von Kopf-Hals-Tumoren konnte indes ein Zusammenhang festgestellt werden. Möglicherweise ist dies durch die damit verbundene Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz oder chronische Entzündung (Wang et al., 2020) und somit ein schlechteres zu erwartendes Outcome erklärlich (Vokes et al., 1993). Eine Korrelation für das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie, konnte bereits gezeigt werden (Patimarattananan et al., 2020). Daher können diese Vorerkrankungen ebenfalls als Risikofaktoren betrachtet werden.

2.2 Diagnostik

Nach ausführlicher Anamnese von Begleitsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, erfolgt die körperliche Untersuchung. Diese umfasst eine bimanuelle Palpation der regionären Halslymphknoten zur Detektion von Schwellungen. Hinzu kommt die HNO-ärztliche Voruntersuchung im Rahmen einer Panendoskopie zum Ausschluss weiterer Tumorherde und Metastasen im oberen Luft-Speiseweg. Bei klinischem Verdacht erfolgt schließlich eine Probeexzision zur histologischen Diagnosesicherung. In der histopathologischen Untersuchung können Tumorentität, Größe, Ausdehnung und Differenzierungsgrad ermittelt werden.

Weiterführende bildgebende Verfahren in Form von Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile, Röntgenübersichtsaufnahmen des Thorax, Computertomografie mit Kontrastmittel und auch Magnetresonanztomografie können Aufschluss über Lage und Ausdehnung der Raumforderung geben. Die Schnittbildgebung dient hier vor allem zur Abgrenzung von anliegenden Geweben und Strukturen wie z.B. Hirnnerven und großen blutführenden Gefäßen, um so die anatomischen Beziehungen beurteilen zu können.

Besteht klinisch der Verdacht auf eine ossäre Metastasierung, beispielsweise Rückenschmerzen und/oder pathologische Frakturen, oder laborchemische Erhöhung des Serumcalciumwertes, kann eine Abklärung mittels Skelettszintigrafie sinnvoll sein. Nach Abschluss des Stagings erfolgt die Einordnung in die TNM-Klassifikation (s. Tab. 1). Diese berücksichtigt das Stadium des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N), sowie Fernmetastasierung (M). Seit Januar 2018 gilt die überarbeitete Fassung der TNM-Klassifikation, publiziert von der internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, Union internationale contre le cancer) (Brierley et al., 2017). Darin wird unter anderem eine neue separate Einteilung für pathologisch befallene Lymphknoten sowie für p16-positive Oropharynxkarzinome etabliert. Außerdem findet die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus bei der Klassifikation der Nasopharyngealkarzinome Berücksichtigung (Würdemann et al., 2017).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation adaptiert aus der achten Version nach (Brierley et al., 2017)

Stadium	T	Tumor	N	Klinisch, Nodi lymphatici	pN	Pathologisch gesichert, N. lymphatici	M	Metastasen
0	Tis	Tumor in Situ	N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	pN0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	M0	Keine Fernmetastasen
IA	T1	TumorgroÙe max. 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	pN0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	M0	Keine Fernmetastasen
IB	T2	TumorgroÙe über 2 cm aber unter 4 cm	N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	pN0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	M0	Keine Fernmetastasen
IIA	T3	TumorgroÙe > 4 cm	N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	pN0	Kein regionärer Lymphknotenbefall	M0	Keine Fernmetastasen
IIB	T1-3	< 2 bis > 4 cm Tumorausdehnung	N1	Unilateraler Lymphknotenbefall, alle bis max. 6 cm Ausdehnung	pN1	Fund in 1 - 4 Lymphknoten	M0	Keine Fernmetastasen
III	T4	Tumorbefall von umliegenden Geweben: Zungenmuskel, harter Gaumen, Larynx, Art. Carotis, etc.	N1	Unilateraler Lymphknotenbefall, alle bis max. 6 cm Ausdehnung	pN1	Fund in 1 - 4 Lymphknoten	M0	Keine Fernmetastasen
			N2	Kontra- oder bilateraler Lymphknotenbefall, alle bis max. 6 cm	pN2	Fund in 5 oder mehr Lymphknoten		
			N3	Lymphknotenbefall > 6 cm Ausdehnung				
IV	Jedes T		Jedes N				M1	Fund von Fernmetastasen

Nach Komplettierung der Voruntersuchungen und des Stagings wird ein Therapiekonzept festgelegt. Dies erfolgt im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Beteiligung operativer Fachdisziplinen, der Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie, Radiologie und Nuklearmedizin.

2.3 Therapie

Im Einklang mit dem Behandlungswunsch des Patienten stellen die wesentlichen Säulen der Therapie die operative Resektion, die Strahlentherapie und / oder die systemische Therapie dar. Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors können diese Therapieformen auch miteinander kombiniert werden.

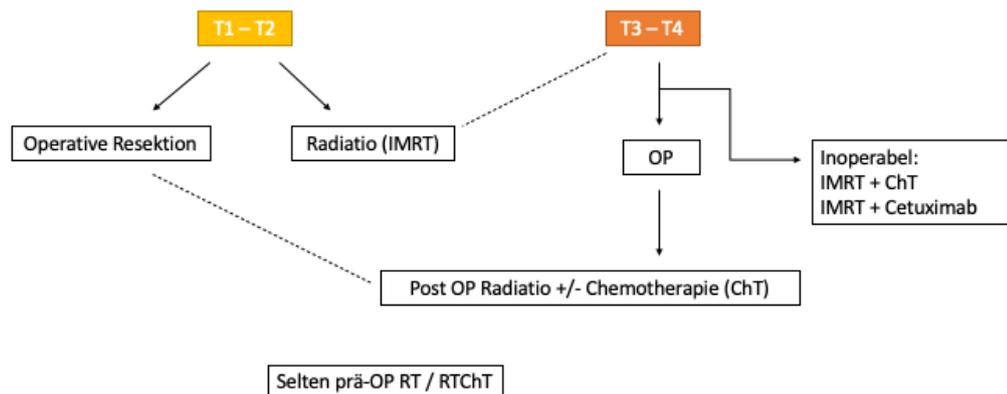


Abbildung 2: Vereinfachtes Flussdiagramm zur Therapieentscheidung nach Tumorstadium im Universitären Cancer Center Hamburg (UCCH). Die Radiatio (RT) entspricht meist einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT).

In Abbildung 2 ist dazu ein vereinfachtes Schema zur Therapiefindung dargestellt. Bei T1- und T2-Tumoren kann eine Resektion oder Bestrahlung des befallenen Gebietes ausreichen. Bei extrakapsulärem Wachstum und Befall von umliegendem Gewebe sowie großer Tumorausdehnung kann der operativen Therapie eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie vorausgehen oder adjuvant im Anschluss erfolgen. Bei chirurgisch nicht resektablen Tumoren kann eine Radiochemotherapie (RTChT) auch die definitive Therapieoption darstellen (Pfister et al., 2020).

2.3.1 Operative Resektion

Das primäre Ziel der operativen Resektion ist die vollständige Entfernung des Tumors. Dies ist nicht immer vollständig möglich, aufgrund von Infiltrationen mit wichtigen blutführenden Strukturen oder auch Nerven.

Befallene Halslymphknoten werden meist im Rahmen einer Neckdissection mitreseziert (Brockmeier et al., 2014).

Je nach Ausdehnung und Schweregrad der Erkrankung erfolgt im Anschluss die Weiterbehandlung mittels Radiotherapie und gegebenenfalls simultaner Chemotherapie.

2.3.2 Strahlentherapie

Zur Dosisplanung der Strahlentherapie (RT) wird zunächst ein Planungs-CT unter Gabe von Kontrastmittel angefertigt. Im weiteren Therapieverlauf erhalten Patienten meist eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). In der adjuvanten RT mit 60 - 66 Gray (Gy) erfolgt die Applikation in Einzelfraktionierungen von zwei Gy in 30 bis 33 Sitzungen. Bei der definitiven RT werden 70 Gy über 35 Fraktionen mit einer Einzeldosis von zwei Gy verabreicht. Die Zielvolumenabgrenzung ist abhängig vom Ort des Primärtumors sowie des Lymphknotenbefalls der einzelnen Level.

Üblicherweise umfasst das Anfangsvolumen zu Beginn der Therapie den Primärtumor und die gegebenenfalls bilateral befallenen zervikalen Lymphknoten. Das zweite Zielvolumen ist auf den Primärtumor sowie befallene Lymphknoten und deren benachbarte LK-level gerichtet, während hingegen das dritte Zielvolumen einen „Boost“ auf den Primärtumor enthält.

2.3.3 Chemotherapie

Die bei Kopf-Hals-Tumoren verabreichten gängigen Zytostatika sind platinhaltiges Cisplatin, Carboplatin sowie 5-Fluoruracil. Wobei Cisplatin als wirksames chemotherapeutisches Agens den aktuellen Gold-Standard in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches darstellt (Negi et al., 2016), insbesondere in der simultanen Radiochemotherapie. Je nach allgemeiner Verfassung im Hinblick auf Vorerkrankungen, Lebensumstand und Tumorfortschritt erfolgt die Radiochemotherapie entweder ambulant oder stationär. Langfristig kann eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zu einer reinen Radiotherapie das Gesamtüberleben substantiell verlängern (Blanchard et al., 2016). Die Applikation von Cisplatin erfolgt dabei in der Dosierung mit 100 mg/m² alle drei Wochen, welche nach derzeitigem Stand

am besten untersucht ist. Für die Dosierungen 30 mg/m² und 40 mg/m² liegen bislang wenige Daten oder Studienergebnisse vor.

2.3.4 Dosierungskonzepte bei simultaner Radiochemotherapie

Unter dem Dosiskonzept von 100 mg/m² alle drei Wochen entwickelten die Patienten in der Vergangenheit starke Nebenwirkungen, wie akutes Nierenversagen, weshalb die Dosierung zur besseren Verträglichkeit durch die behandelnden Therapeuten verringert wurde. Hierbei etablierten sich die wöchentlichen Dosierungen von 30 oder 40 mg/m² je nach Konstitution des Patienten. Im Hinblick auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben ist jedoch eine Gesamtdosis von 300 mg/m² Körperoberfläche (KOF) erforderlich. Eine Metaanalyse zum Vergleich der kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin konnte zeigen, dass eine kumulative Gesamtdosis von 200 mg/m² bereits eine maßgebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens ermöglicht (Strojan et al., 2016), wie auch in Abbildung 3 veranschaulicht.

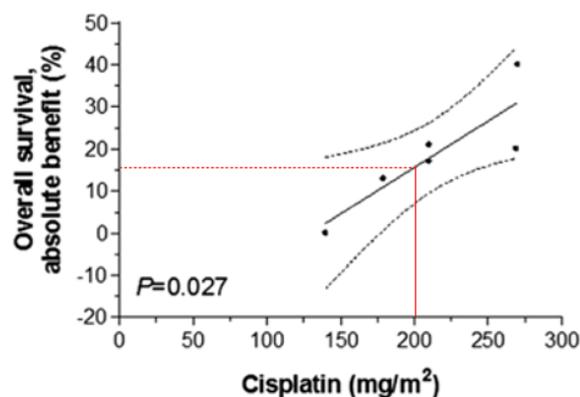


Abbildung 3: Dosis-Nutzen-Diagramm in Prozent für das Gesamtüberleben (Overall survival) in Abhängigkeit von der kumulativen Cisplatin-Dosis. Hierbei erhöht sich das Gesamtüberleben bei 200 mg/m² (rote Markierung) bereits um ca. 15%. Mit zunehmender Cisplatin-Dosis kann somit das Überleben prozentual gesteigert werden. Von jeweils 10 mg/m² Erhöhung der Cisplatin-Dosis kann ein Patient bereits um 2,2% in der Überlebensrate profitieren. Modifiziert nach (Strojan et al., 2016).

Ziel bleibt zwar weiterhin das Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von 300 mg/m² KOF, jedoch unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und der

Gesamtkonstitution der Patienten, kann das Erreichen der Schwellendosis von 200 mg/m² bereits als Teilerfolg eingestuft werden. Die Gabe erfolgt unter derzeit noch immer gängigen Dosiskonzepten 30 mg/m², 40 mg/m² wöchentlich oder 100 mg/m² alle drei Wochen. Mit zunehmender Zyklenanzahl entstehen auch zunehmend Nebenwirkungen, wodurch die Compliance der Patienten und somit die Therapieadhärenz beeinträchtigt wird. Ein Drittel aller Patienten erhält in der Folge nicht die Gesamtanzahl an geplanten Zyklen (Bernier, 2008).

2.3.5 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Die bei einer Radiochemotherapie unter Cisplatin entstehenden unerwünschten Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen und Hörschäden bis hin zur akuten Niereninsuffizienz. Insbesondere die frühen nephrotoxischen Ereignisse führten in der Vergangenheit zu einem Pausieren oder sogar verfrühten Abbruch der Therapie. Von dieser Nebenwirkung waren ein Drittel der Patienten unter den drei Dosiskonzepten betroffen (Patimarattananan et al., 2020). Weitere Nebenwirkungen, die im Rahmen der Radiochemotherapie auftraten waren Dysphagie, Xerostomie, Mukositis, Dysgeusie und Radiodermatitis (Porceddu et al., 2019). Darüber hinaus zeigten sich schwere hämatotoxische Auswirkungen in Form von einer Neutro- oder Thrombozytopenie.

2.4 Pharmakologische Eigenschaften von Cisplatin

2.4.1 Pharmakokinetik

Cisplatin ist der Arzneistoff cis-Diammindichloroplatin, der ein komplexgebundenes Platinatom aufweist. Es gehört zur Gruppe der Zytostatika, die unter anderem durch Hemmung der DNA-Replikation das Zellwachstum stören.

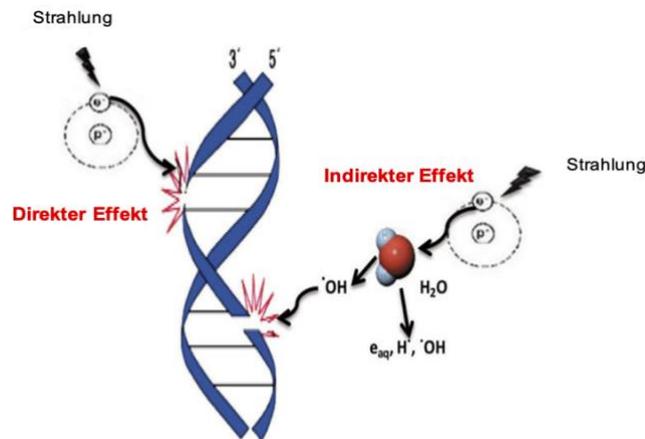


Abbildung 4: Direkte und indirekte Wirkungsweise von Cisplatin und ionisierender Strahlung modifiziert nach einem Schema von Ricardo Ridolfi, Seite 23 (Franchini and Ridolfi, 2017).

Tumorzellen zeichnen sich durch eine übersteigerte Stoffwechselaktivität und Zellteilungsrate aus. Da sich Cisplatin, wie viele weitere Chemotherapeutika, in sich schnell replizierenden Tumorzellen einlagert, kann man sich diesen Effekt zu Nutze machen (Treskes et al., 1991). Die Aktivierung der Verbindung erfolgt bei intrazellulär niedrigen Chlorid-konzentrationen durch den Austausch der Chlorliganden mit Wasser. Dabei zeigt das aktivierte Cisplatin eine hohe Elektrophilie, wodurch es bevorzugt mit dem N₇-Atom von Guanin und Adenin zu Intrastrang-, aber auch mit benachbarten Strängen zu Interstrang-Quervernetzungen reagiert, es bilden sich sogenannte DNA-Addukte. In der Folge entstehen Punktmutationen und Verknüpfungen, die keinen replikatorischen Sinn ergeben und nicht repariert werden, was letztlich zur Einleitung der Zellapoptose führt (Lippert, 1999). Durch ionisierende Strahlung im Rahmen der Therapie kommt es zu Doppelstrangbrüchen in der DNA, bei der sich das Reparaturverhalten, abhängig von der vorangegangenen Cisplatin-Dosis, verändern lässt (Boeckman et al., 2005). So lässt sich die

radiosensitivierende Eigenschaft von Cisplatin synergistisch mit der Bestrahlung kombinieren (*radiosensitizer*), wodurch sich die zytotoxischen Modalitäten beider therapeutischer Verfahren additiv nutzen lassen (Dasari and Tchounwou, 2014).

2.4.2 Nephrotoxische Pathophysiologie

Cisplatin löst renal mehrere komplexe, multifaktorielle Reaktionskaskaden aus, die zunächst einen Zellschaden, aber letztlich renalen Zelltod zur Folge haben. Darüber hinaus wird angenommen, dass es Gefäßschädigungen verstärkt, die die renale Vaskularisation stören und im Verlauf ischämische Schäden verursachen können. Daraus resultiert wiederum u.a. die Verringerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Die Cisplatindosis hat direkten Einfluss auf die Reaktion der Tubuluszellen. Wurde es höher dosiert verabreicht, resultierte dies in nekrotischem Verfall, während bei niedriger Konzentration die Apoptose eingeleitet wurde. Allgemein reagiert die Tubuluszelle bei direkter Cisplatinaufnahme oder auch nach Ablauf unterschiedlicher Reaktionskaskaden mit Zelltod (s. Abb. 5). Dieser führt zu größerem renalen Gewebeschaden, wie durch eine Verminderung der GFR feststellbar ist. Letztlich kann dies zu einer akuten Niereninsuffizienz führen und somit die Cisplatin basierte Therapie der Kopf-Hals-Tumoren maßgeblich einschränken (Pabla and Dong, 2008).

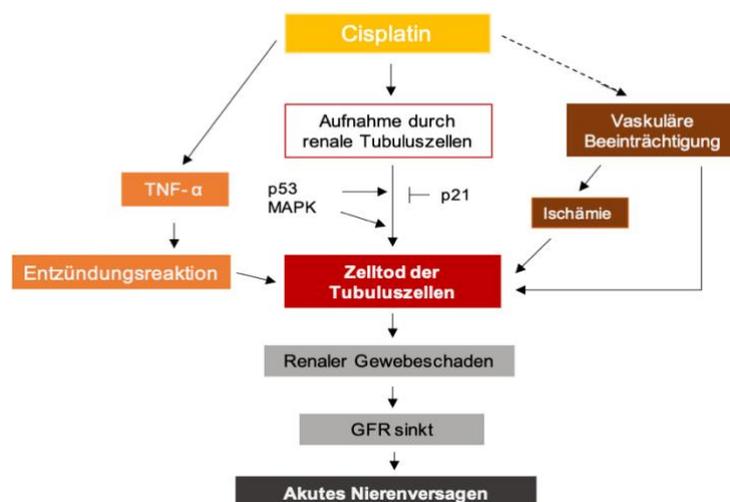


Abbildung 5: Überblick über die pathophysiologischen Ereignisse bei Cisplatin-induzierter Nephrotoxizität modifiziert nach (Pabla and Dong, 2008).

2.5 Kategorisierungen

2.5.1 Karnofsky-Index und ECOG-Score

Zur standardisierten Graduierung der Lebensqualität eines, an einem malignen Tumor erkrankten Patienten, kann man den Karnofsky-Index nutzen. Es handelt sich dabei um ein 10-Punkt-Schritt-System, bei dem Aspekte wie Selbstbestimmung, Alltagsaktivitäten und Selbstversorgung Berücksichtigung finden. Diese werden in Prozent angegeben. Dabei sind 100% mit keinerlei Einschränkungen zu bewerten und 0% mit dem Tod (s. Tab. 2).

1982 etablierte die WHO (World Health Organisation) ein weiteres Einstufungssystem namens ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Scoring), welches in fünf Stufen die Lebensqualität eines an einem bösartigen Tumor erkrankten Patienten erfasst.

Tabelle 2: Karnofsky-Index und ECOG Tabelle (Oba et al., 2020)

Karnofsky-Index	ECOG	Beschreibung
100%	0	Normalzustand, keine Anzeichen der Erkrankung
90%		Minimale Krankheitssymptome, normale Leistungsfähigkeit
80%	1	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Symptome
70%		Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, selbstversorgend
60%	2	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50%		Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwermäßige und ärztliche Betreuung, nicht durchgehend bettlägerig
40%	3	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30%		Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20%	4	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen nötig
10%		Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0%	5	Tod

2.5.2 Graduierung nach CTCAE

Für die systematische Einteilung der toxischen Schweregrade der Nebenwirkungen wird üblicherweise die „Common toxicity criteria of adverse events“ CTCAE, zu deutsch „Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen“ genutzt.

Eingeführt durch das Nationale Krebsinstitut, ein Forschungszentrum des „National Institute of Health“ der Vereinigten Staaten von Amerika unter derzeitiger Leitung von Douglas R. Lowy, M.D.

Die Einteilung der Schweregrade von 1 bis 5 erfolgt in Abhängigkeit von der Symptomausprägung, wobei 1 als milde Ausprägung gewertet wird und 5 mit dem Tod durch eine der aufgetretenen Nebenwirkungen. Die nachfolgende Tabelle 3 stellt eine kurze Übersicht der Einteilung aus dem Jahr 2017 dar.

Tabelle 3: CTCAE-Einteilung nach US Department of Health and Human Services (National Cancer Institute, 2017)

Grad 1	Mild; asymptomatische oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
Grad 2	Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; limitiert altersentsprechende Aktivitäten des täglichen Lebens.
Grad 3	Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung.
Grad 4	Lebensbedrohliche Folgen; dringendes Eingreifen indiziert.
Grad 5	Tod im Zusammenhang mit der aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkung

2.6 Alternative medikamentöse Therapien

Aufgrund der schweren Nebenwirkung von Cisplatin wurden Cisplatin-Analoga wie Carboplatin synthetisiert, um die Gewebetoxizität zu reduzieren.

Unter dem Handelsnamen Paraplatin findet es ebenfalls als Chemotherapeutikum Anwendung. Entwickelt um die nephrotoxische Nebenwirkung zu dezimieren, ist in der chemotherapeutischen Wirksamkeit Cisplatin jedoch unterlegen (Lokich and Anderson, 1998).

Ein weiteres, hochwirksames Agens ist Cetuximab. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der an den epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) bindet und diesen dadurch inhibiert. Eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Cisplatin und Cetuximab zeigte, dass Cetuximab als Chemotherapeutikum Cisplatin nicht überlegen ist (Stokes et al., 2017).

Trotz unterschiedlicher Ansätze zur Minimierung der Nebenwirkungen verbleibt Cisplatin das Mittel der Wahl bei der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren aufgrund seiner chemotherapeutischen Wirksamkeit.

2.7 Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive statistische Analyse von Patienten mit nicht metastasierten Kopf-Halstumoren bei Erstdiagnose, die in kurativer Intention entweder eine primäre oder postoperativ adjuvante Radiochemotherapie (RCTX) mit Cisplatin erhalten haben. Während zur 100-mg-Dosierung bereits zahlreiche Daten vorliegen, ist die Datenlage hinsichtlich der 30- und 40-mg-Dosierung noch immer schwankend. Diese Studie soll die drei derzeit gängigen Dosierungen miteinander vergleichen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Normalgewebstoxizität, der Patientencompliance und der damit einhergehenden Therapieadhäsion im Hinblick auf das Erreichen der Schwellendosis von mindestens 200 mg/m². So soll ein möglichst patientenverträgliches Dosiskonzept mit bestenfalls hoher kumulativer Gesamtdosis ermittelt werden, um das Gesamtüberleben nennenswert zu verbessern. Darüber hinaus werden die auftretenden Nebenwirkungen (Emesis, Mukositis, Dysphagie, Dysgeusie, Xerostomie und Dermatitis) nach Schweregrad evaluiert und der Einfluss von Patienteneigenschaften, wie Alter, BMI, Vorerkrankungen und dem Tumorstadium untersucht.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Es wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie 256 Patienten aus den Jahren 2010 bis einschließlich 2019 mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren identifiziert, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in kurativer Intention eine RCTX mit Cisplatin erhielten.

Dabei erfolgte die Applikation entweder in Form von 30 mg/m², 40 mg/m² wöchentlich oder 100 mg/m² Cisplatin alle drei Wochen. Die RCTX erhielten die Patienten in primärer oder adjuvanter Form. Die dabei entstandenen Nebenwirkungen, wie Emesis, Dysphagie, Mukositis, Dysgeusie und Xerostomie erfassten wir nach Schweregrad gemäß der CTCAE-Graduierung. Die Therapiecompliance, also das erfolgreiche Beenden der Therapie wurde an Endpunkten wie dem Erreichen der Schwellen- und Zieldosis, der erreichten Zyklenanzahl und der damit erreichten kumulativen Gesamtdosis im Hinblick auf das verabreichte Dosiskonzept gemessen.

Alle eingeschlossenen Patienten stimmten schriftlich einer wissenschaftlichen, pseudonymisierten Studienteilnahme zu. Ein positives Ethikvotum der Hamburger Ärztekammer (MC-077/20) lag vor.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten jeden Alters mit einer malignen Tumorerkrankung im Bereich der Mundhöhle, des Oro-, Naso-, Hypopharynx und des Larynx, die in kurativer Intention radiochemotherapeutisch ausschließlich mit Cisplatin behandelt wurden. Erhielten Patienten zunächst eine Induktionstherapie exkludierten wir diese, da die solitäre Wirkung des Cisplatin im Vordergrund unserer Studie stand. Auch Patienten, die anstelle von Cisplatin einen anderen Wirkstoff wie beispielsweise 5-Fluoruracil erhielten, kamen für die Studie nicht in Betracht.

Bei zervikaler Lymphknotenmetastase ohne Nachweis eines Primärtumors (cancer of unknown primary, CUP) musste der Fall ausgeschlossen werden. Ferner schlossen wir palliativ therapierte Patienten mit M1 Tumorerkrankungen

aus. Um die Dosierungen vergleichen zu können, konnten alternierende Dosierungen nicht berücksichtigt werden.

Gelegentlich erfolgte die Cisplatingabe auch extern in ambulantem Therapierahmen, sodass ein Verabreichungsprotokoll von Cisplatin nicht vorlag. Ließ sich dies im Verlauf auch nicht ermitteln, musste der Fall ebenso ausgeschlossen werden.

3.3 Datenquellen

3.3.1 Klinische Parameter

Alle anamnestisch relevanten Informationen aus Arztbriefen, Aufnahme- und Laborprotokollen sowie Dosisapplikationen entnahmen wir den papiergeführten Krankenakten der Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Eppendorf. Darin enthalten waren insbesondere die Cisplatin-Dosisprotokollblätter der Präparatverabreichung. Nach Digitalisierung der Akten 2012, konnten mithilfe der Software-Systeme Cerner Soarian Clinical (Cerner Solutions, Idstein, Deutschland) und x. vianova (medatixX GmbH & Co KG, Eltville, Deutschland) alle relevanten Parameter auch digital eingesehen werden. Diese legten wir zunächst in einem Excel-Sheet ab und überführten diese später zur statistischen Auswertung in die Software SPSS (Scientific Package for Social Science, Version 27.0; IBM, Chicago, IL, USA).

3.3.2 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Allgemeine Parameter des Studienkollektivs bildeten das Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Therapiebeginn, Körpergewicht und -größe, Body-Maß-Index (BMI), Karnofsky-Index (umgerechnet in den ECOG-Score) vor und nach erfolgter Therapie. Im Hinblick auf die kanzerogenen Eigenschaften von Nikotin und Alkohol nahmen wir das Rauch- und Trinkverhalten mit auf. Relevante Nebendiagnosen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und sonstige renale Erkrankungen erfassten wir ebenfalls. Die Tumorcharakteristika, wie Lokalisation, Entität, HPV-Status und Tumormarker sowie TNM-Klassifikation und Wachstumsverhalten entnahmen

wir den histo-pathologischen Befunden der Krankenakten in Papierform oder online aus der Soarian-Software. Der HPV-Status wurde, wenn ein Befund vorlag, miterhoben. Die UICC-Einteilung erfolgte gemäß der aktuellen Version 8 der „Union internationale contre le cancer“ orientierend an der TNM-Klassifikation.

3.3.3 Therapiebezogene Parameter

3.3.3.1 Radiochemotherapie

Wir erfassten die Gesamtdosis 66 oder 70 Gy, die in einzelnen Fraktionen jeweils über sechs bis acht Wochen appliziert wurden. Zu Verzögerungen oder Unterbrechungen der Strahlentherapie kam es in unserem Studienkollektiv nicht. Die Daten der Chemotherapie mit Cisplatin entnahmen wir den Verabreichungsprotokollen. Vor Beginn der Therapie wurde abhängig von der Patientenkonstitution und Tumorerkrankung ein Dosiskonzept festgelegt, entweder 30 mg/m², 40 mg/m² pro Woche oder 100 mg/m² alle drei Wochen. Zusätzlich wurde die absolute Dosis ermittelt und ob der Schwellenwert von ≥ 200 mg/m² oder mehr erreicht werden konnte.

Kam es während der Behandlung zu therapierefraktärem Verhalten oder sogar zu tumorprogredientem Wachstum, musste gegebenenfalls die Dosis angepasst oder das Präparat auf Carboplatin oder 5-Fluoruracil gewechselt werden.

3.3.3.2 Laborerfassung

Zur Kontrolle der Blutparameter wurde vor und nach jeder Cisplatingabe ein Blutbild erstellt. Relevante Parameter waren für uns insbesondere der Kreatinin- und GFR-Wert im Hinblick auf den nephrotoxischen Einfluss des Präparates sowie das C-reaktive Protein (CRP), Leukozyten-, Thrombozyten-, und Hämoglobinwerte u.a. als zentrale Parameter des blutbildenden Systems. Nach Erfassung der Blutwerte graduierten wir diese gemäß der CTCAE bei Abweichung vom Normwert nach Schweregrad. Bei der späteren Analyse fassten wir diese unter myelotoxischen Ereignissen zusammen.

Bei akutem Nierenversagen, also im Falle eines Anstiegs des Serumkreatinins um $> 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder auf das $> 1,5 - 1,9$ -fache

innerhalb von 7 Tagen sowie ab einem Wert von unter 60 ml/min glomerulärer Filtrationsrate begann die Stadieneinteilung nach CTCAE (Khwaja, 2012). Überschritt der Kreatininwert die 1,5 - Marke, so stuften wir dies als „kritischen Kreatininwert“ ein. Eine komprimierte Zusammenstellung findet sich dazu in den Ergänzungstabellen im Anhang.

3.3.3.3 Therapiecompliance

Die Therapiecompliance, also die Bereitschaft der Patienten die Therapie fortzuführen bzw. abzuschließen, maßen wir an Faktoren wie dem Erreichen der Zieldosis (aller avisierten Zyklen) oder auch dem frühzeitigen Abbruch. Ist die Therapie frühzeitig terminiert worden, wurden die Gründe eingehend untersucht (s. dazu Tab. 4).

Tabelle 4: Übersicht der Abbruchgründe nach absolvierter Zyklenanzahl

Zieldosis nicht erreicht	Absolvierte Zyklenanzahl bis zur Terminierung	Ursachen
		Kritischer Kreatininwert
		Adverse Events
		Kardiovaskuläres Ereignis
		Pneumonie
		Stark erhöhter CRP-Wert
		Myelotoxische Ereignisse

Insbesondere ein erhöhter Kreatininwert wirkte sich auf die Patientencompliance aus. So kam es dabei häufig zu Pausen oder sogar einem Abbruch der Therapie. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Dosisverträglichkeit gezogen werden. Darunter waren u.a. auch Auswirkungen auf das blutbildende System, in Form einer Neutro- oder Thrombozytopenie zu sehen, ebenso wie eine starke Erhöhung des systemischen inflammatorischen Wertes CRP, der in der Folge nur schlecht therapeutisch beherrschbar war. Dieser konnte beispielsweise von lokalen Infektionen an Tracheostoma oder Port sowie Pneumonien ausgehen. Kardiale Events führten ebenfalls zu einem Arrest der Therapie sowie adverse Events in starker Ausprägung, dazu zählten Nebenwirkungen wie Emesis, Dysphagie, Dysgeusie, Mukositis, Xerostomie und Dermatitis.

3.3.3.4 Adverse Events

Die systematische Einteilung der Nebenwirkungen erfolgte nach den allgemein etablierten Toxizitätskriterien, den „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ (National Cancer Institute, 2017). Nach begonnener Radiochemotherapie zeigten sich üblicherweise die ersten Nebenwirkungen, die im weiteren Verlauf oftmals aggravierten. Tabelle 5 stellt eine Übersicht der erfassten Nebenwirkungen dar.

Tabelle 5: Übersicht der erfassten Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	
Xerostomie	Graduierung nach CTCAE
Dysgeusie	
Mukositis	
Emesis	
Dysphagie	
Dermatitis	

Insbesondere im Hinblick auf die Normalgewebstoxizität ließen sich somit Rückschlüsse auf die Verträglichkeit der zu vergleichenden Dosierungen von Cisplatin ziehen. Überdies untersuchten wir, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Nebenwirkungen und den Patienteneigenschaften bestand.

3.4 Statistische Analysen

Zur Darstellung von Verteilungsmustern der Dosiskonzepte, Nebenwirkungen und Abbruchkriterien wurden deskriptive Analysen durchgeführt.

Die Gruppenunterschiede der Dosiskonzepte wurden durch eine univariate Varianzanalyse für metrische Variablen oder Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen untersucht. Lineare Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Variablen berechneten wir mithilfe des Pearson Koeffizienten. Zusammenhänge innerhalb einer Kontingenztafel wurden mit Chi-Quadrat- oder exakte Fischer-Test, zwischen einer metrischen und einer kategorialen Variablen mit mehr als zwei Kategorien mit einer Varianzanalyse (Anova) untersucht. Unsere nicht-parametrischen Variablen untersuchten wir mithilfe des Kruskal-Wallis-Test.

Um potentielle Prädiktoren für das dichotomisierte Erreichen der Dosis zu finden, wurde eine logistische Regression verwendet. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (Version 25.0; IBM, Chicago, IL, USA), MedCalc® Version 12.7.0.0 (Ostend, Belgium) und R Version 3.5.1 durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ zeichneten statistische Signifikanzen aus.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive univariate Verteilungsanalyse

Das Gesamtkollektiv dieser Studie bildeten in Summe 256 ausgewertete Patientenfälle, zunächst aus den Jahren 2010 bis 2019. Das Studienkollektiv erhielt ausschließlich eine Radiochemotherapie mit Cisplatin in kurativer Intention, in Form einer Dosierung von 30 mg/m² oder 40 mg/m² wöchentlich oder 100 mg/m² alle drei Wochen.

4.1.1 Studienkollektiv

Die Teilnehmer waren mit 74,2% überwiegend männlich (n = 190) und zu Therapiebeginn im Median 60 Jahre alt. Das Alter der weiblichen Patienten (n = 66) lag mit 58 geringfügig darunter (s. Abb. 6).

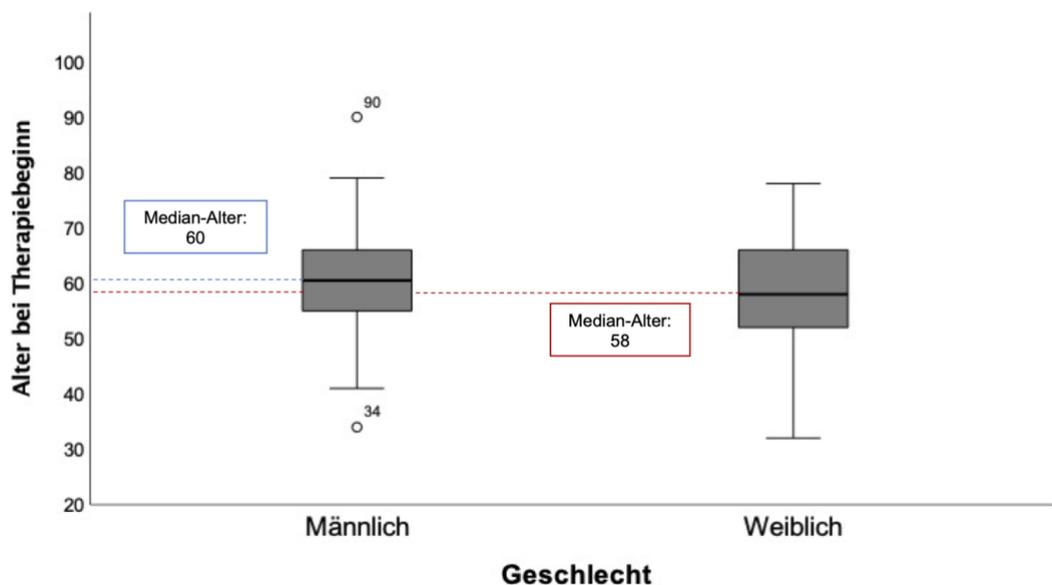


Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung der Altersverteilung bei Therapiebeginn. Die Spannweite des männlichen Kollektivs lag zwischen 40 bis 80. Das untere Quartil lag bei 54, das Obere bei 76. Die Spannweite der Frauen war etwas größer.

Studienrelevante Risikofaktoren, wie die Vorerkrankung an Diabetes mellitus, machten 11,3% des Gesamtkollektivs aus, an arterieller Hypertonie litten zusätzlich 37,9%. Eine renale Insuffizienz lag bei 1,6% der Patienten vor, was dadurch zu erklären ist, dass bei bekannter chronischer renaler Insuffizienz in

der Regel auf ein anderes Präparat zurückgegriffen wurde. Nikotinkonsumenten machten einen Anteil von 42,6% aus. Ein C₂-Abusus bestand bei 18% unseres Patientenkollektivs.

Der Ernährungszustand unseres Kollektivs kann der Abbildung 7 entnommen werden. Dabei rangierte dieser von kachektisch bis adipös (BMI 13 – 55), über die Hälfte der Teilnehmer waren zu Therapiebeginn aber im Durchschnitt normalgewichtig (BMI 24,2).

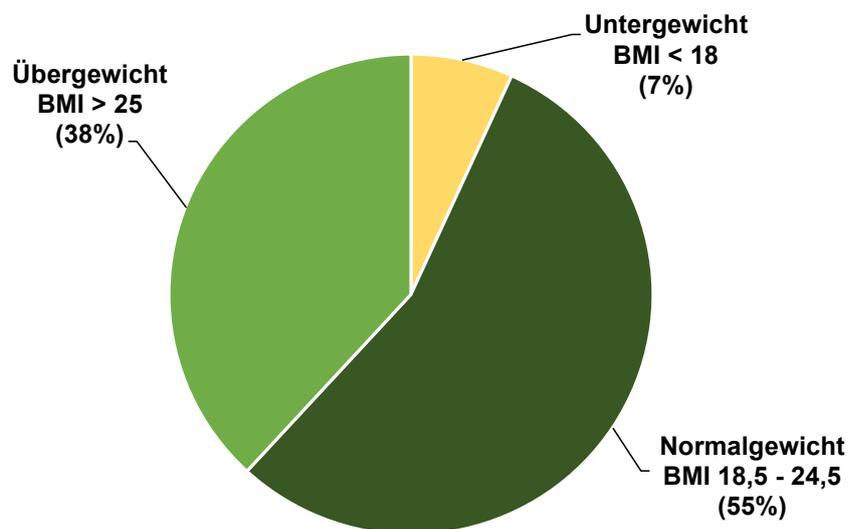


Abbildung 7: Kreisdiagramm des Ernährungszustandes bei Therapiebeginn; dabei galt ein Patient mit einem BMI < 18 als untergewichtig (7%), bei einem BMI von 18,5 - 24,5 als normalgewichtig (55%) und bei einem BMI > 25 als übergewichtig (38%) nach der Adipositas Klassifikation der (WHO, 2000).

Ein Dosierungstrend innerhalb des BMI ließ sich nicht feststellen. Es waren 17 Patienten untergewichtig, von ihnen erhielten sieben die 100-mg-Dosierung und sechs 30 mg. Von 136 Normalgewichtigen erhielten 63 Patienten 30 mg, was mit 46% fast der Hälfte entsprach. 27 erhielten 40 mg wöchentlich und 46 Personen 100 mg alle drei Wochen. Die Dosierungen innerhalb der Gruppe der des Übergewichts waren annähernd gleich verteilt.

Zur Messung der Aktivität, Selbstversorgung und -bestimmung wurde der Karnofsky-Index vor und nach erfolgter Therapie beurteilt. Zur übersichtlicheren Darstellung erfolgte die Umrechnung in den ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group), der aus Tabelle 2 in der Einleitung entnommen werden kann. Die Abbildung 8 veranschaulicht die Verteilung hinsichtlich ECOG-Gruppierung vor und nach Therapie. Die Gruppenstärke mit einem ECOG von 0 sank von 117 vor auf 29 nach erfolgter RCTX und nahm somit um 75,2% ab. Das Patientenkollektiv mit ECOG 1 hingegen stieg von 125 auf 203 und nahm somit um 62,4% zu.

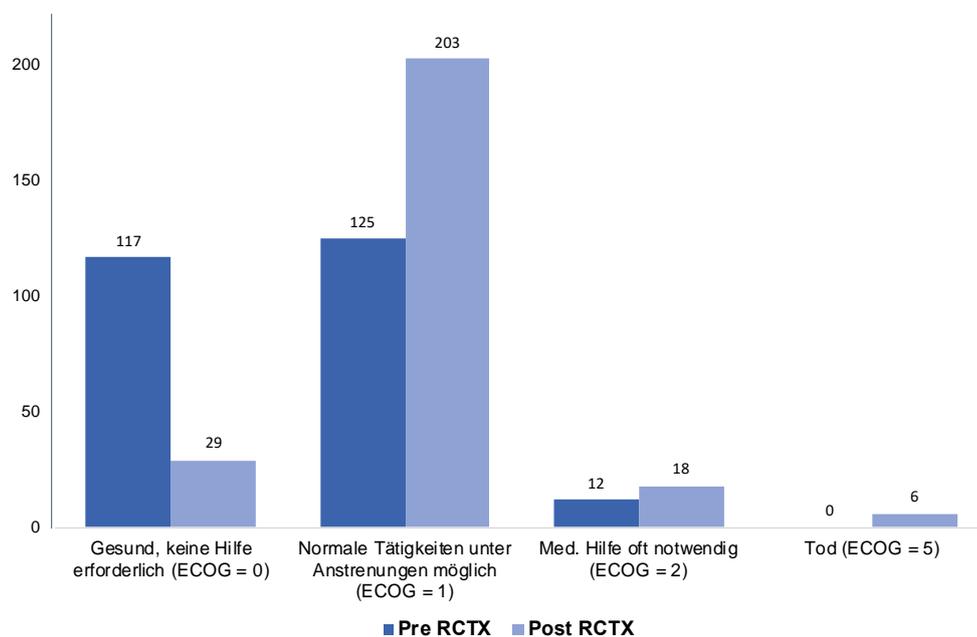


Abbildung 8: Balkendiagramm zum Vergleich der ECOG-Ausprägungen vor und nach erfolgter Cisplatintherapie. Dunkelblau stellt den Anteil vor RCTX dar und hellblau den Anteil danach. Dabei fällt die Patientengruppe mit ECOG 0 anteilig von 55,9% auf 11,3% ab, einen ECOG von 1 hatten zu Beginn der Therapie 49,0% der Patienten und nach erfolgter Therapie 79,3%. Sechs Patienten verstarben im Verlauf der Therapie.

4.1.2 Tumorerkrankung

Das Studienkollektiv bestand aus Tumoren der Regionen Oro-, Hypo-, und Nasopharynx sowie Mundhöhle und Larynx. Die eingeschlossenen Patientenfälle waren ausschließlich Plattenepithelkarzinome. Das Kreisdiagramm der Abbildung 9 zeigt dazu die Mengenverteilung der Lokalisationen unseres Gesamtkollektivs.

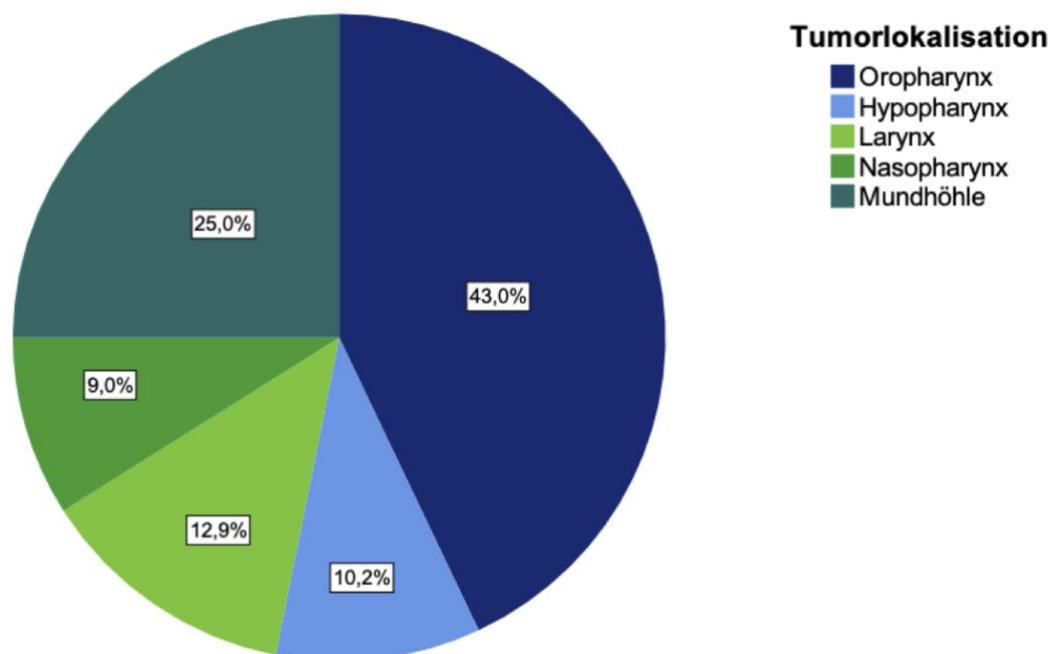


Abbildung 9: Kreisdiagramm zur anatomischen Tumorlokalisierung. Mit 43,0% war der Oropharynx am häufigsten betroffen, gefolgt von der Mundhöhle mit 25,0%. 33 Patienten erkrankten im Bereich des Larynx (12,9%) und 26 in der Region des Hypopharynx (10,2%). Der Nasopharynx war mit 9,0% am geringsten betroffen.

Das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx kann im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen HPV-Infektion stehen. Da die Typisierung jedoch erst 2008 an Bedeutung gewann, fehlen diese histopathologischen Befunde aus den frühen Studienjahren, sodass 87 Patienten diesbezüglich nicht erfasst werden konnten. Bei 65 Patienten lag eine HPV-Infektion, was 25,4% des Gesamtkollektivs entsprach.

Das Tumorstaging nach UICC der achten Version (s. Tab. 1) wurde in der bivariaten Auswertung im Hinblick auf die jeweiligen Dosiskonzepte weiterführend untersucht.

4.1.3 Dosiskonzepte

Der Abbildung 10 kann die Mengenverteilung der drei Dosiskonzepte innerhalb unseres Studienkollektivs entnommen werden.

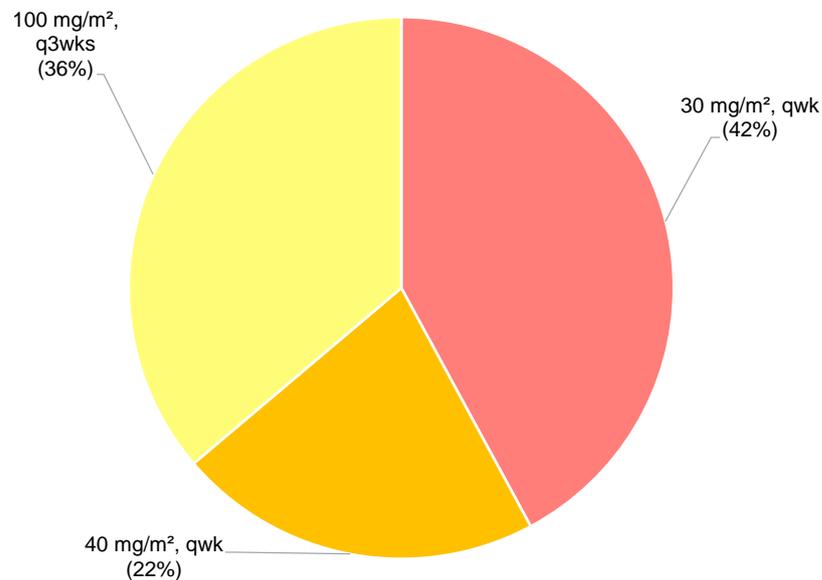


Abbildung 10: Kreisdiagramm der Dosiskonzeptverteilung. Hierbei zeigt sich der hohe Anteil an der 30 mg/m²-Dosierung mit 42% (rot). Das 100 mg/m²-Konzept erhielten 36% (gelb) aller Patienten, mit 22% anteilig am wenigsten entfielen auf die Gruppe mit 40 mg/m² (orange).

Dabei erhielten 92 Patienten 100 mg/m² alle drei Wochen, was einem Anteil von 36% entsprach. Den höchsten Anteil bildete das 30-mg-Konzept ab, mit 42% (n = 107) und machte somit annähernd die Hälfte des Gesamtkollektivs aus. 40 mg/m² Cisplatin wöchentlich erhielten lediglich 55 Patienten, was mit 22% der kleinste Anteil war.

4.2 Bivariate Analyse

Im Rahmen der bivariaten Auswertung wurden die drei Dosiskonzepte anhand der Endpunkte des Tumorstagings, der erfolgten Therapie hinsichtlich der erzielten kumulativen Gesamtdosis, der Patientencompliance und den Nebenwirkungen auf Signifikanz untersucht. Dabei musste ein Zusammenhang auf dem 5%-Signifikanzniveau bestehen.

4.2.1 Tumorstaging

In Abbildung 11 werden die Stadien im Hinblick auf das Dosiskonzept dargestellt. Dabei ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorstadium und der erfolgten Dosis auf dem 1%-Niveau festgestellt werden ($p < 0,001$).

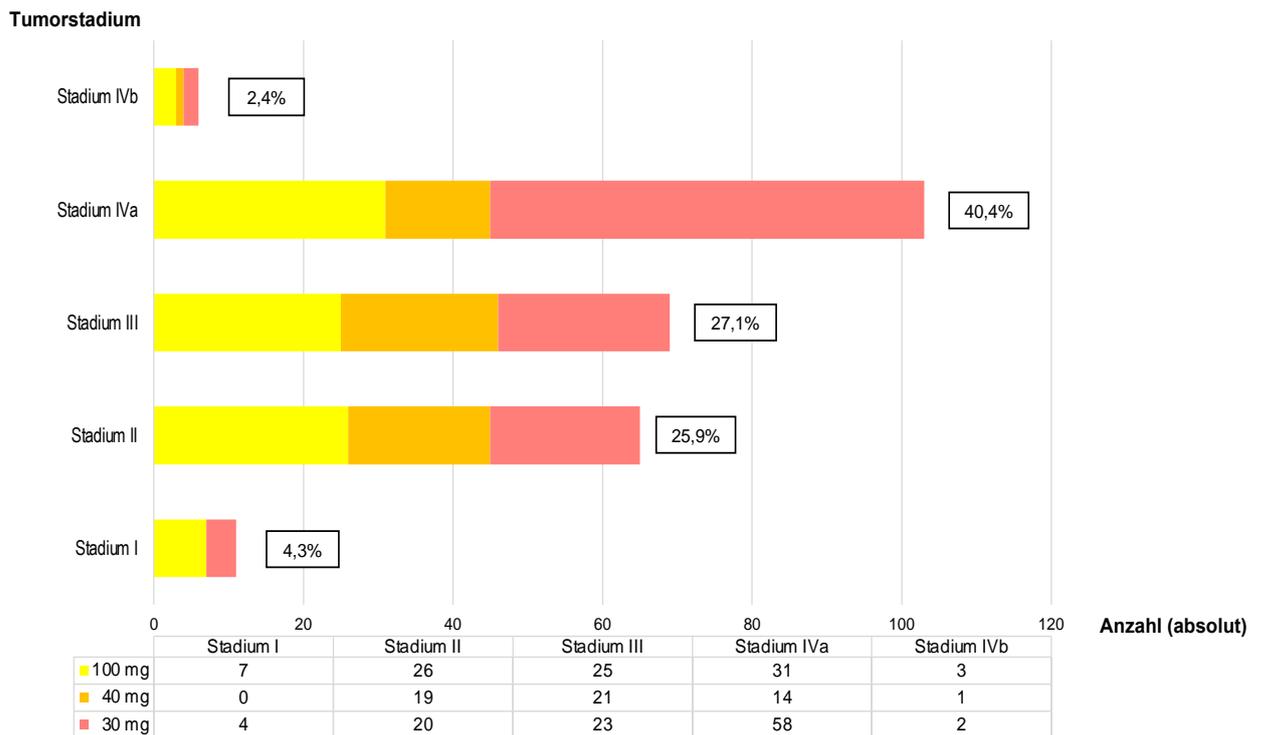


Abbildung 11: Stadienverteilung nach UICC unter den jeweilig verabreichten Dosiskonzepten; Stadium I machte einen Anteil von 4,3%, Stadium II von 25,9%, Stadium III von 27,0% aus, Stadium IVa bildete mit 40,4% den höchsten Anteil und Stadium IVb mit 2,4% den geringsten. Die Farbcodierung erfolgte analog der Abbildung 10; das 100 mg-Dosiskonzept (gelb), 40 mg (orange) und 30 mg (rot).

Patienten mit einer Tumorerkrankung im Stadium I erhielten entweder das 30- oder 100-mg-Konzept. Stadium II und III wurden zu ähnlichen Anteilen mit den drei Dosiskonzepten therapiert. Studienteilnehmer mit Stadium IVa (n = 103) erhielten deutlich häufiger das 30-mg-Konzept (56,3%).

4.2.2 Therapieadhäsion und Compliance

4.2.2.1 Dosiskonzepte und Schwellendosis

Wie vergangene Studien zeigen konnten, war das Erreichen einer Mindestdosis von 200 mg/m² (Schwellendosis) erforderlich um eine verbesserte Überlebenschance zu erzielen, bestenfalls sollte aber weiterhin die Zielanzahl an avisierten Zyklen und damit eine Gesamtdosis von 300 mg/m² erreicht werden. 123 Patienten unseres Studienkollektivs erreichten die Schwellendosis von mindestens 200 mg/m² KOF, 131 hingegen nicht (s. Tab 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle über das Erreichen der Schwellendosis von kumulativ mindestens 200 mg/m² unter den drei Dosiskonzepten

	30 mg/m ² , qwk	40 mg/m ² , qwk	100 mg/m ² , q3wks
Schwellendosis nicht erreicht (< 200)	96 (89,7%)	24 (43,6%)	11 (12%)
Schwellendosis erreicht (≥ 200)	11 (10,3%)	31 (56,4%)	81 (88%)
Gesamt	107	55	92

Unter dem 30-mg-Dosisregime erzielten, mit 96 Patienten, 89,7% die Schwellendosis nicht. Zur Veranschaulichung wird in nachfolgender Abbildung 12 das Erreichen der Schwellendosis in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Mit 88,0% schafften Patienten unter dem 100-mg-Dosiskonzept die Schwelle von 200 mg am häufigsten und unter dem 30-mg-Konzept mit 10,3% am wenigsten. Unter dem 40-mg-Konzept erreichten annähernd die Hälfte der Patienten die Schwellendosis nicht (43,6%).

Im Vergleich der drei Dosiskonzepte im Hinblick auf das Erreichen der Schwellendosis zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

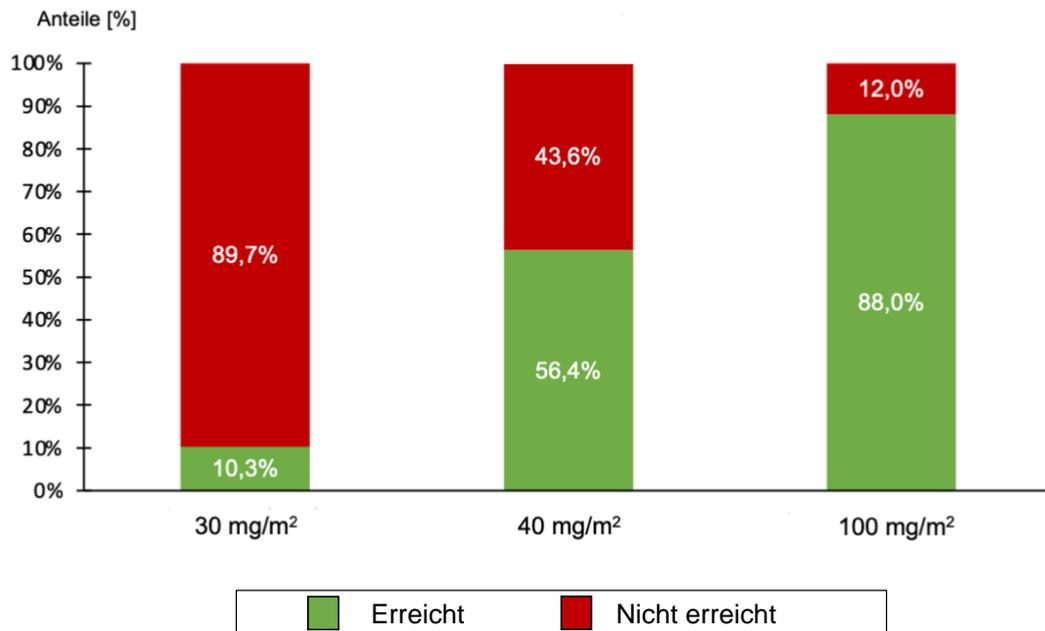
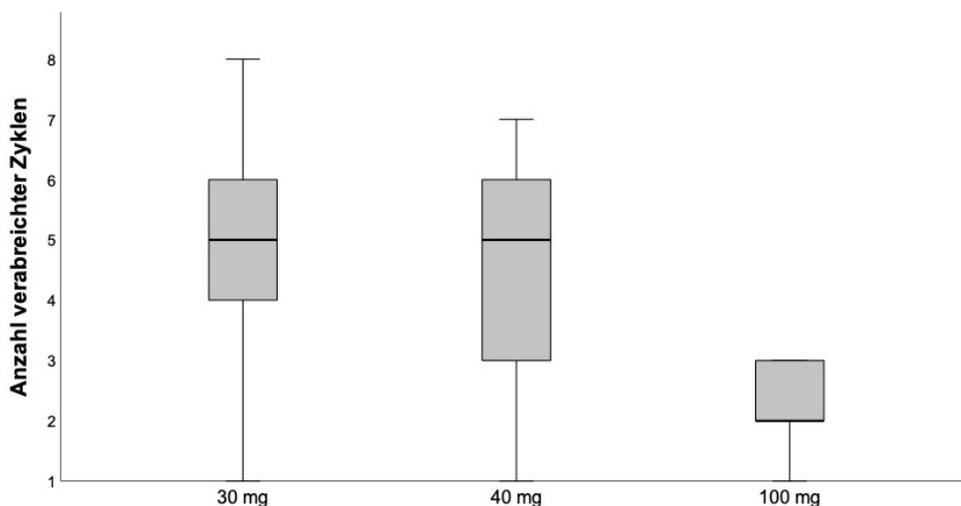


Abbildung 12: Erreichen der Schwellendosis unter den zu vergleichenden Dosiskonzepten. Dabei fällt auf, dass 89,7% der Patienten unter dem 30 mg/m²-Konzept die avisierten 200 mg nicht erreichten. Je höher die Dosisschema desto mehr erreichten auch die Schwellendosis.

4.2.2.2 Gesamtzyklenanzahl

Unter dem 100-mg-Konzept erhielten die Patienten alle drei Wochen 100 mg, avisiert waren dabei drei Zyklen. Bei der 40-mg-Dosierung erhielt der Patient diese wöchentlich für sechs Wochen hintereinander. Im Falle der 30 mg sollten sogar bestenfalls mehr als sechs Zyklen realisiert werden.

Im Vergleich der Dosiskonzepte mit Hinblick auf die verabreichte Zyklusanzahl zeigte sich die Überlegenheit der Höherdosierten. Dabei schafften von 92 aus der 100-mg-Gruppe 49 Personen zumindest zwei Zyklusrunden und kamen somit auf eine kumulative Gesamtdosis von 200 mg/m², 32 schafften sogar drei Zyklen. Von 107 Teilnehmern der 30-mg-Gruppe schaffte ein Großteil vier bis sechs Zyklen, was einem kumulativen Dosisbereich von 120 bis 180 mg/m² entsprach.



		Zyklusanzahl								Gesamt
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Dosiskonzept	30 mg/m ²	2	6	11	23	23	32	8	2	107
	40 mg/m ²	3	6	6	7	9	15	9	-	55
	100 mg/m ²	11	49	32	-	-	-	-	-	92

Abbildung 13: Verteilung der applizierten Zyklusanzahl unter den Dosiskonzepten. Im Median schafften Patienten unter dem 30-mg-Regime fünf Zyklen, was einer Gesamtmenge von 150 mg/m² KOF entsprach. Unter dem 40-mg-Konzept waren es ebenfalls fünf Zyklen (= 200 mg/m² KOF), unter dem 100-mg-Konzept waren es im Median zwei (= 200 mg/m² KOF).

Trotz Erreichens der avisierten Zieldosis, also dem Absolvieren aller geplanten Zyklen, schafften die Patienten meist lediglich eine kumulative Gesamtdosis von 180 mg/m² unter dem 30-mg-Konzept und erreichten somit die Schwellendosis nicht.

Im Schnitt erreichten Patienten unter 40 oder 100 mg eine absolute Dosismenge von 400 mg/m² KOF, wie in Abbildung 14 dargestellt. Patienten unter dem 30-mg-Konzept lagen deutlich darunter.

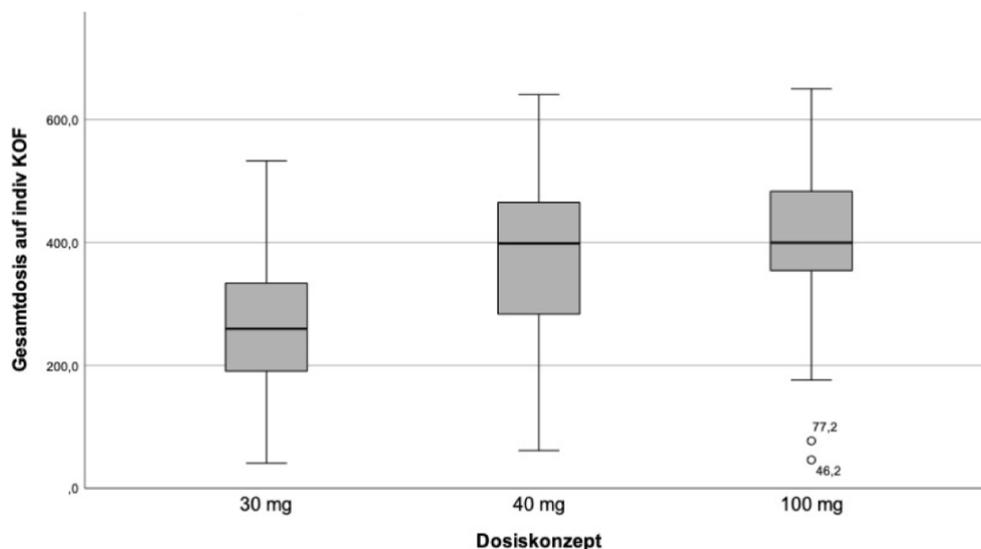


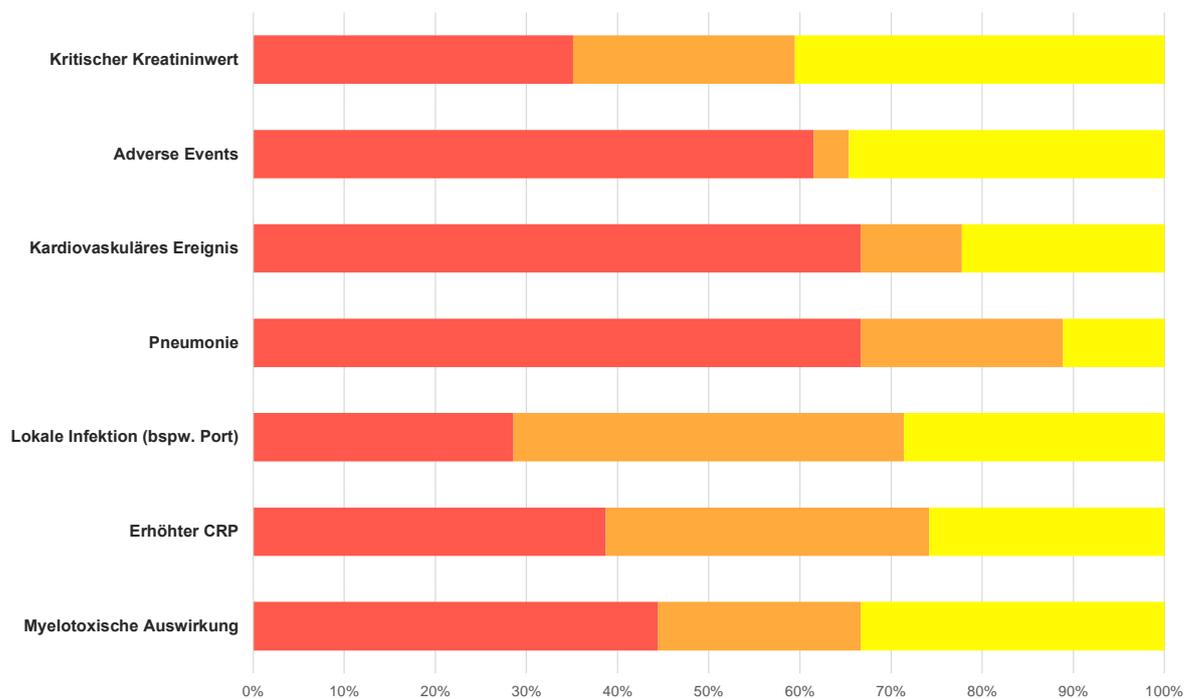
Abbildung 14: Verteilung der absoluten Dosismenge auf die Körperoberfläche unter den drei Dosiskonzepten. Die absolute Menge bei 30 mg/m² liegt deutlich unter jener der beiden anderen im Median bei 259,6 mg/m² KOF. Die Gruppe des 40 mg-Konzepts lag im Median bei 372,4 mg/m² KOF und 407,5 beim 100 mg-Konzept.

4.2.3 Therapielimitierende Auswirkungen

Als therapielimitierende Auswirkungen wurden hierbei dosisinduzierte Nebenwirkungen gezählt, die eine frühzeitige Terminierung der Therapie zur Folge hatten.

4.2.3.1 Frühzeitige Limitation der Therapie

Die Abbildung 15 zeigt eine Verteilung der einzelnen Abbruchgründe unter den drei verglichenen Dosiskonzepten.



	Myelotoxische Auswirkung	Erhöhter CRP	Lokale Infektion (bspw. Port)	Pneumonie	Kardiovaskuläres Ereignis	Adverse Events	Kritischer Kreatininwert
30 mg/m²	28	12	2	6	6	16	13
40 mg/m²	14	11	3	2	1	1	9
100 mg/m²	21	8	2	1	2	9	15

Abbildung 15: Verteilung der Verfehlungsursache unter den drei Dosierungskonzepten. 63 Patienten brachen die Therapie vorzeitig aufgrund von myelotoxischen Auswirkungen ab, bei 31 war ein stark erhöhter CRP verantwortlich, 26 brachen frühzeitig aufgrund zu starker Nebenwirkungen (adverse events) ab und 37 zeigten einen kritischen Anstieg des Kreatininwertes.

Von den 131 Patienten, die die Schwellendosis nicht erreichten, brachen somit die meisten Patienten aufgrund von myelotoxischen Auswirkungen ab. Ein kritisch erhöhter Kreatininwert war die zweithäufigste Ursache für das Verfehlen der Therapie und ein stark erhöhter CRP-Wert die dritthäufigste. Aufgrund von schweren Nebenwirkungen (adverse events) erreichten 26 die Schwellendosis nicht, was einem Anteil von 19,8% entsprach. Mehrfachnennungen wurden jedoch berücksichtigt. Mit Ausnahme des kritischen Kreatininwertes, war der Anteil der 30-mg-Gruppe in allen anderen Abbruchgründen durchweg am höchsten. Das 100-mg-Konzept bildete den zweithöchsten Anteil der Abbruchgründe.

4.2.3.2 Adverse Events während der Therapie

Im Verlauf der Therapie entwickelten die Patienten unter den drei Dosiskonzepten Nebenwirkungen (adverse events) in unterschiedlicher Ausprägung. Im Folgenden wird dabei auf den Schweregrad eingegangen. Dazu wurde jeweils die schlechteste Ausprägung berücksichtigt. Zu erwartende Nebenwirkungen waren Emesis, Dermatitis, Mukositis, Xerostomie, Dysphagie und Dysgeusie, wie in Abbildung 16 veranschaulicht.

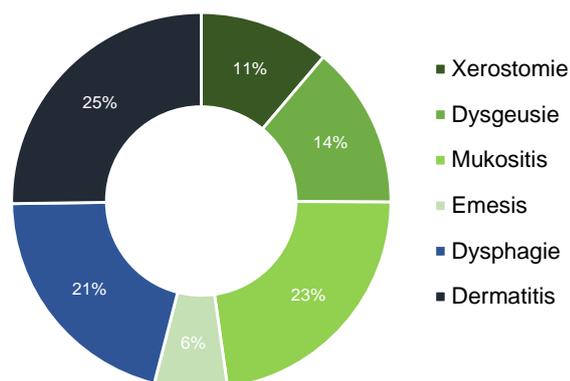
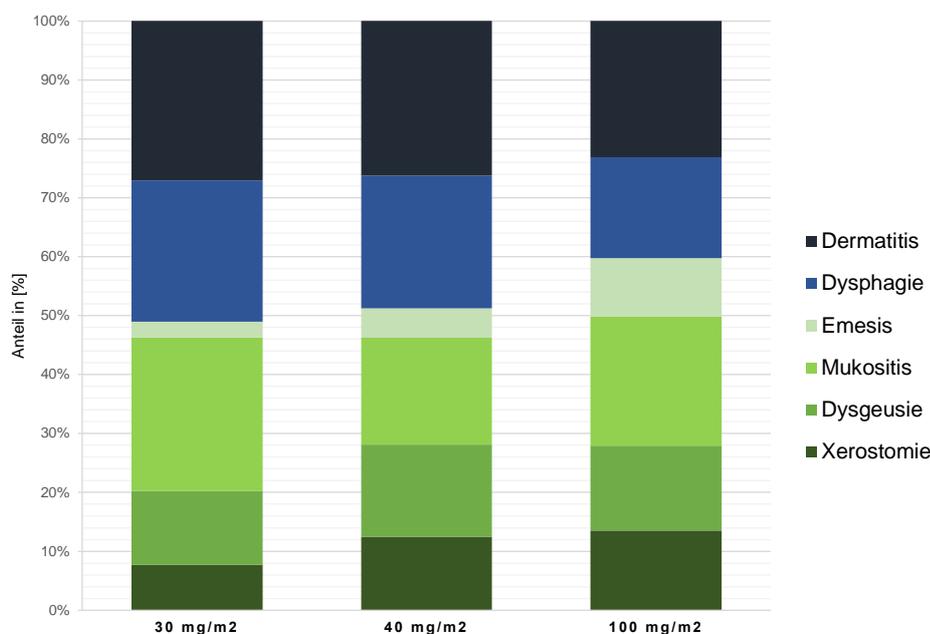


Abbildung 16: Verteilung der Nebenwirkungen im Verlauf der Radiochemotherapie. Mit 25% trat die Dermatitis am häufigsten auf, am zweithäufigsten und vor allem mit Cisplatin assoziiert war die Mukositis mit 23%. Unter Emesis litten nur 6% des Patientenkollektivs.

Je nach appliziertem Dosiskonzept zeigte sich eine unterschiedliche Ausprägung der Nebenwirkungen. Diese werden in Abbildung 17 ausführlich aufgeführt. Dabei wurde zunächst lediglich ein Auftreten der Nebenwirkung erfasst, jedoch noch nicht der Schweregrad.



	Xerostomie	Dysgeusie	Mukositis	Emesis	Dysphagie	Dermatitis
30 mg/m²	23 (26,1%)	37 (33,6%)	77 (43%)	8 (16,3%)	71 (43,3%)	80 (40,2%)
40 mg/m²	20 (22,7%)	25 (22,7%)	29 (16,2%)	8 (16,3%)	36 (22%)	42 (21,1%)
100 mg/m²	45 (51,1%)	48 (43,6%)	73 (40,8%)	33 (67,3%)	57 (32,9%)	77 (38,7%)
Gesamt	88	110	179	49	164	199

Abbildung 17: Verteilung der Nebenwirkungen unter den Dosiskonzepten. Hierbei zeigt sich deutlich, dass Patienten, die 30 mg erhielten gehäuft an Mukositis litten. Auch bei Patienten aus der 100-mg-Gruppe fiel neben der Dermatitis die Mukositis stark ins Gewicht. In der 40-mg-Gruppe litt man hingegen häufiger an Dysgeusie.

Wie zu erwarten war, traten bei allen Dosierungen Nebenwirkungen auf. Während die Xerostomie bei den höher dosierten häufiger auftrat, schien die Mukositis vor allem bei niedrigerer Dosierung in Erscheinung zu treten. An Emesis litten vor allem Personen aus der 100-mg-Gruppe. Eine Dermatitis trat bei allen auf durch die simultane Strahlentherapie. Die Dysphagie schien bei Patienten des 100-mg-Dosiskonzepts weniger gehäuft aufzutreten, auch hier muss der Einfluss der RT berücksichtigt werden.

4.2.3.3 Ausprägungsgrade der Nebenwirkungen nach CTCAE

Im Folgenden wurden die Schweregrade innerhalb der einzelnen Nebenwirkungen in Bezug auf die Dosiskonzepte verglichen. Dabei steht die hellblaue Färbung für CTC-Grad 0, es konnte somit in jenen Fällen keine Nebenwirkung festgestellt werden. Dunkelgrün steht für Grad 1, Orange für Grad 2 und Rot für Grad 3.

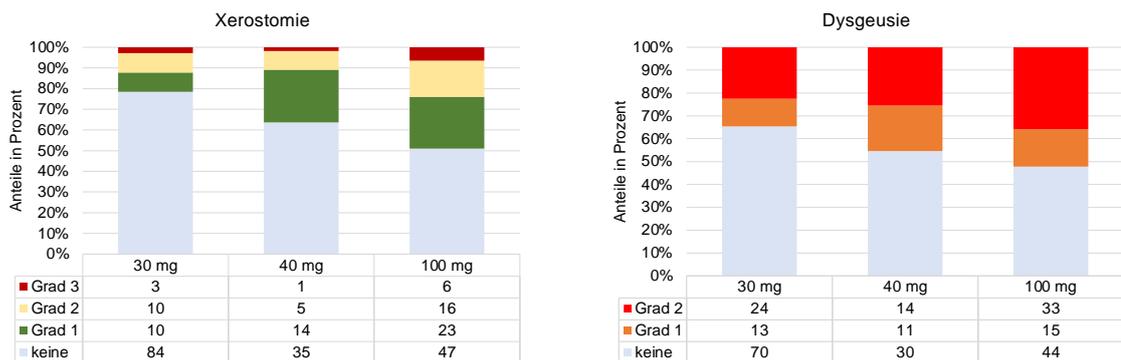


Abbildung 18: Ausprägungen der Xerostomie und Dysgeusie nach CTCAE-Graduierung im Hinblick auf die Dosiskonzepte. Je höher das Dosiskonzept desto häufiger schien eine Xerostomie wie auch Dysgeusie aufzutreten. Auch beim Schweregrad zeit sich dieser Trend bei beiden. Da die Dysgeusie nur zwei Ausprägungsgrade nach CTCAE-Einteilung hat, erfolgte die Farbgebung hier in orange und rot. Grad 2 (rot) entspricht dabei bereits einem vollständigem Geschmacksverlust.

Insgesamt ließ sich eine Ausprägungszunahme der Nebenwirkungen in Bezug auf die Dosiskonzepte feststellen. Je höher die Dosierung, desto ausgeprägter erschienen die Nebenwirkungen Xerostomie und Dysgeusie. So führte das 40-mg-Konzept in fünf Fällen zu einer Xerostomie Grad 2, was einer starken Einschränkung des Schluckvermögens aufgrund von zähflüssigem Speichel entspricht. Unter dem 100-mg-Konzept trat bei 16 Patienten Grad 2 auf, mehr als doppelte so viele. An schweren Geschmacksirritationen bis hin zu völligem Geschmacksverlust (Dysgeusie Grad 2) litten indes vor allem Patienten unter dem 100-mg-Regime mit 49%.

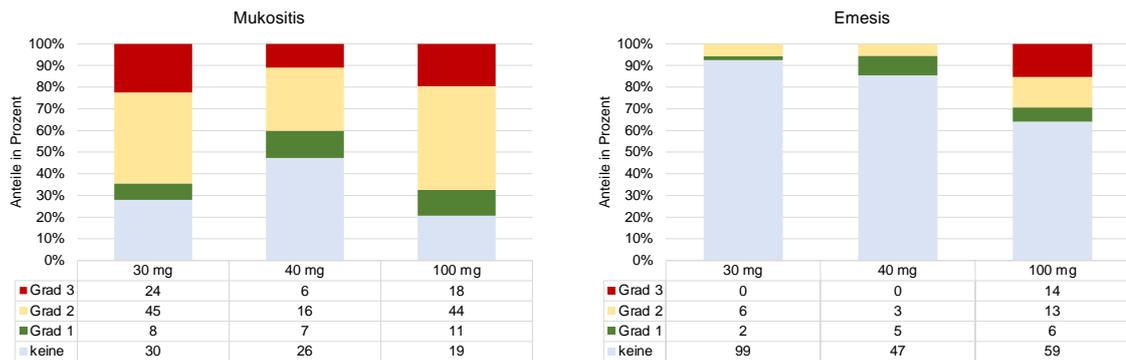


Abbildung 19: Ausprägung der Mukositis und Emesis nach CTCAE. Die Mukositis trat bei 30 bzw. 100 mg (42,9% bei 30 mg und 41,9% bei 100 mg) ausgeprägter auf als in der 40-mg-Gruppe (15,2%). In allen drei Gruppen war Grad 2 am häufigsten angegeben. Mit 24 Fällen des Ausprägungsgrades 3 waren Patienten der 30-mg-Gruppe am stärksten von einer Mukositis betroffen. Unter dem 40-mg-Konzept am wenigsten. An Emesis litten vornehmlich Patienten des 40- und 100-mg-Regimes. Insbesondere Patienten des 100-mg-Regimentes gaben die Beschwerden sogar mit CTC-Grad 3 in 14 Fällen an.

Allgemein ließ sich feststellen, dass bei allen Dosiskonzepten leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen auftraten. An Mukositis litten alle Patienten, jedoch in stärkerer Ausprägung vor allem unter den Dosierungen von 30 und 100 mg. Die Emesis schien vor allem bei den Patienten des hochdosierten Cisplatin alle drei Wochen aufzutreten (s. Abb. 19).

Neben den Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen wurden noch die strahlentherapeutisch-relevanten Nebenwirkungen wie Dysphagie und Dermatitis registriert (s. Abb. 20).

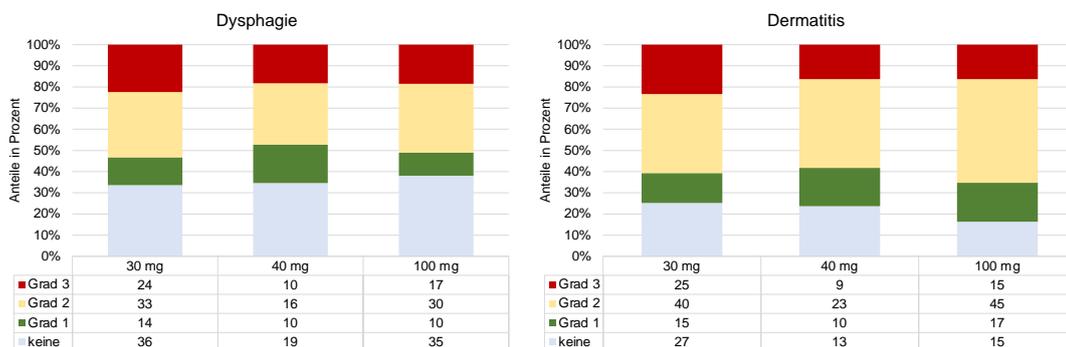


Abbildung 20: Ausprägungen der Dysphagie und Dermatitis bei Radiochemotherapie unter Cisplatin nach CTCAE-Graduierung. Hier zeigen sich in beiden Fällen ähnliche Ausprägungsverteilungen.

4.3 Multivariate Analysen

In dieser multivariaten Analyse mittels linearer logistischer Regression, untersuchten wir abschließend neun Faktoren, die bereits vor Therapiebeginn bekannt waren, hinsichtlich ihres Einflusses auf das Erreichen der Schwellendosis, die Entwicklung von Nebenwirkungen und ihrer jeweiligen Ausprägung sowie des Therapieabbruchs. Zu den Faktoren zählten Patienteneigenschaften wie Geschlecht, Alter, ECOG-Score und Vorerkrankung an Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie sowie das Tumorstadium nach UICC-Kriterien. Überdies überprüften wir Nebendiagnosen wie Fumatorium und C₂-Abusus. Ein Zusammenhang musste mindestens auf einem Signifikanzniveau von 5% bestehen. Eine Nennung erfolgte nur bei bestehender Signifikanz. Die vollständigen Berechnungen sind im Anhang den Ergänzungstabellen zu entnehmen.

4.3.1 Einfluss auf das Erreichen der Schwellendosis

In folgender Analyse konnten zwei Faktoren ermittelt werden, die einen deutlich signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen den jeweiligen Dosiskonzepten im Hinblick auf das Erreichen der Schwellendosis zeigten. So erreichten Patienten mit einem ECOG-Score von 0 im Verhältnis die Schwellendosis unter der 100- und 40-mg-Dosierung häufiger als die des 30-mg-Konzepts (2,8%). Über die Hälfte (62%) der ECOG-0-Patienten erreichten somit die Schwellendosis. Einen deutlichen Kontrast bildete die Gruppe mit einem ECOG von 1, wo indes 64% die Schwellendosis verfehlten. Davon stammten anteilig die meisten aus der 30-mg-Gruppe (73,8%). Die Tabelle 7 zeigt dazu eine Übersicht der Scores und Dosiskonzepte.

Tabelle 7: Vergleich des Einflusses des ECOG-Scores vor Therapie auf das Erreichen des Schwellenwertes von 200 mg unter den drei Dosiskonzepten

ECOG	> 200 mg/m ² erreicht	30 mg	40 mg	100 mg	Gesamt	p-Wert
0	Ja	2 (2,8%)	20 (27,8%)	50 (69,4%)	72 (100,0%)	p < 0,001
	Nein	30 (68,2%)	8 (18,2%)	6 (13,6%)	44 (100,0%)	
1	Ja	8 (17,8%)	10 (22,2%)	27 (60,0%)	45 (100,0%)	p < 0,001
	Nein	59 (73,8%)	16 (20,0%)	5 (6,3%)	80 (100,0%)	
2	Ja	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)	p < 0,014
	Nein	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)	

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen der Schwellendosis konnte mit dem Alter gezeigt werden ($p < 0,001$). Studienteilnehmer, die die Schwellendosis erreichten, waren im Median 57 Jahre alt und somit jünger als die Verfehlenden, die im Median 63 Jahre alt waren.

4.3.2 Multivariate Analyse der Abbruchgründe

Mittels linearer logistischer Regressionsanalysen untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen den oben genannten Faktoren und einem Abbruch der Therapie bestand. Getestet wurden die Abbruchursachen wie ein kritisch erhöhter Kreatininwert, myelotoxische Auswirkungen, Pneumonie, erhöhter CRP-Wert und adverse events. Ein Zusammenhang ließ sich hiervon lediglich für einen erhöhten Kreatininwert als Surrogatparameter für akute Nephrotoxizität ermitteln. Der Abbruch aufgrund eines erhöhten Kreatininwertes schien einen signifikanten Zusammenhang mit einer diabetischen Vorerkrankung ($p = 0,001$) zu haben. Dies hatte sich bereits in der bivariaten Analyse gezeigt, insbesondere bei Gabe des 30- und 100-mg-Konzepts. Auch eine Erkrankung an arterieller Hypertonie ($p = 0,028$) korrelierte signifikant (s. dazu Tab. 8). Das Alter hatte, wie auch schon bei der Schwellendosis einen Einfluss auf die Abbruchtendenz ($p = 0,012$). Auch hier lag der Altersmedian der Abbrechenden bei 63.

Tabelle 8: Therapieabbruch aufgrund eines zu hohen Kreatininwertes im Zusammenhang mit den Patienteneigenschaften

Kritischer Kreatininwert	Nein	Ja	Gesamt	p-Wert
Alter				0,012
Median (Q1, Q3)	59 (53, 65)	63 (59, 69)	60 (54, 66)	
Bereich	32 - 79	42 - 90	32 - 90	
Arterielle Hypertonie				0,028
Nein	142 (64,8%)	17 (45,9%)	159 (62,1%)	
Ja	77 (35,2%)	20 (54,1%)	97 (37,9%)	
Diabetes mellitus				0,001
Nein	200 (91,3%)	27 (73,0%)	227 (88,7%)	
Ja	19 (8,7%)	10 (27,0%)	29 (11,3%)	

Keine der weiterhin getesteten Eigenschaften zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den Abbruchursachen. Die vollständigen Ergebnisse unserer Analysen befinden sich zur Einsicht in den Ergänzungstabellen im Anhang. Insgesamt konnten somit nur wenige Faktoren ermittelt werden, die vor Therapie bekannt waren, die eine Verlaufs- und Abbruchprognose zuließen.

4.3.3 Multivariate Analyse der Nebenwirkungsausprägungen

Es konnten zwar keine Einflussfaktoren auf den Abbruch durch entstandene Nebenwirkungen ermittelt werden, es gelang indes einen Zusammenhang zwischen einigen Faktoren und der CTCAE-Graduierung der jeweiligen Nebenwirkungen herauszuarbeiten. Getestet wurden hierbei Emesis, Xerostomie, Mukositis, Dysgeusie, Dysphagie und Dermatitis. Die folgenden Tabellen führen jeweils nur die signifikanten Faktoren auf. In den Ergänzungstabellen im Anhang werden die Berechnungen aufgeführt.

Die Ergebnisse zeigten eine vorwiegende Korrelation des UICC-Stadiums mit dem Schweregrad der Nebenwirkung. Bei der Emesis und Xerostomie fand sich ein Zusammenhang auf dem 1%-Niveau.

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Schweregrad der Emesis ermittelt werden ($p = 0,019$). Dabei zeigte sich, dass vornehmlich jüngere an einer ausgeprägten Emesis litten. Der Altersmedian lag bei einer Ausprägung vom Grad 2 bei 58 Jahren und bei Grad 3 bei 55, wie aus Tabelle 9 ersichtlich ist.

Tabelle 9: Korrelation zwischen dem Schweregrad der Emesis und dem Alter und UICC-Stadium

Emesis (CTCAE)	0 (N = 207)	1 (N = 13)	2 (N = 22)	3 (N = 13)	p-Wert
Alter					0,019
Median (Q1 Q3)	60 (55, 66)	65 (61, 69)	58 (49, 64)	55 (55, 61)	
Bereich	32 - 90	53 - 72	42 - 77	34 - 67	
UICC-Stadium					< 0,001
Median (Q1 Q3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	
Bereich	1 - 5	1 - 4	1 - 5	1 - 4	

Der Schweregrad 1 der Xerostomie (s. Tab. 10) schien am häufigsten vorzuliegen und trat im Median bei UICC-Stadium II auf. Es konnte auch hier ein Zusammenhang auf dem 1%-Niveau gezeigt werden. Patienten mit einem UICC-Stadium II zeigten meist einen CTC-Grad 1. An einem CTC-Grad 2 litten vor allem Patienten im Stadium III.

Tabelle 10: Korrelation zwischen dem Schweregrad der Xerostomie und dem UICC-Stadium

Xerostomie (CTCAE)	0 (N = 168)	1 (N = 47)	2 (N = 31)	3 (N = 10)	p-Wert
UICC-Stadium					< 0,001
Median (Q1 Q3)	3 (3, 4)	2 (2, 3)	3 (2, 4)	4 (3, 4)	
Bereich	1 - 5	1 - 5	1 - 4	2 - 4	

Der CTCAE-Grad der Mukositis (s. Tab. 11) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit dem UICC-Stadium ($p = 0,013$). Patienten mit einer Tumorerkrankung im Stadium IVa litten in 105 Fällen (41,0%) an einer Mukositis mit CTC-Grad 2.

Tabelle 11: Korrelation zwischen dem Schweregrad der Mukositis und dem UICC-Stadium

Mukositis (CTCAE)	0 (N = 77)	1 (N = 26)	2 (N = 105)	3 (N = 47)	4 (N = 1)	p-Wert
UICC-Stadium						0,013
Median (Q1 Q3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	4 (3, 4)	3 (2, 4)	3 (3, 3)	
Bereich	1 - 5	1 - 4	1- 5	1 - 4	3 - 3	

Bei der Dysphagie (s. Tab. 12) zeigte sich eine Korrelation mit dem BMI der Patienten ($p = 0,023$). So waren die Patienten, die an einer Dysphagie litten im Allgemeinen normalgewichtig.

Tabelle 12: Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysphagie und dem BMI

Dysphagie (CTCAE)	0 (N = 91)	1 (N = 34)	2 (N = 80)	3 (N = 50)	4 (N = 1)	p-Wert
BMI						0,023
Median (Q1 Q3)	23,0 (19,6, 26,3)	24,0 (22,0, 27,0)	24,2 (21,5, 26,6)	24,3 (21,9, 27,3)	23,9 (23,9, 23,9)	
Bereich	13,4 – 32,0	16,0 – 34,0	15,4 – 40,6	17,0 – 55,1	23,9 – 23,9	

Weitere Signifikanzen konnten nicht festgestellt werden. Die vollständigen Tabellen befinden sich im Anhang.

5 Diskussion

Die Radiochemotherapie mit Cisplatin stellt nach wie vor den Goldstandard in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren dar. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² KOF das progressionsfreie- und Gesamtüberleben um 15% verbessern konnte (Melotek et al., 2016, Strojan et al., 2016). Das gängige Dosiskonzept von 100 mg/m² alle drei Wochen ist dazu hinsichtlich Verträglichkeit und Nebenwirkungen ausreichend untersucht worden. Da es aber in der Vergangenheit insbesondere unter dieser hohen Dosierung vermehrt zu akutem Nierenversagen kam, reduzierten die behandelnden Therapeuten die Menge der verabreichten Dosis. Die Datenlage dazu zeigt sich nach wie vor lückenhaft. Verlässliche Analysen gibt es zum derzeitigen Stand nicht. Die Gabe der Dosierungen 30 mg/m² und 40 mg/m² wöchentlich fußen somit auf dem Ermessen der Behandler in den Kliniken und wurden im Verlauf zur gängigen Praxis.

Als eine der Ersten veröffentlichte die COMPLY-Studie, in Form eines Multicenterstudiendesigns, ihre Untersuchungen zum Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² Cisplatin unter simultaner RCTX bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem OSCC der Kopf-Hals-Region. Orientierend an dieser Arbeit untersuchten wir als Single-Center-Studie vergleichbare Endpunkte, im Hinblick auf die drei derzeit gängigen Dosiskonzepte 30 und 40 mg/m² wöchentlich sowie 100 mg/m² alle drei Wochen und ihrem Einfluss auf die Normalgewebstoxizität. Relevant dabei war das Erreichen der Schwellendosis von 200 mg/m² unter den jeweiligen Dosiskonzepten, um so eine höhere Überlebenschance zu sichern. Mit zunehmender Zyklenanzahl nahmen in der Regel die Nebenwirkungen zu und die Patientencompliance in der Folge ab (Bernier, 2008). Dies konnten wir in unserem Kollektiv ebenfalls feststellen. Daher waren Aspekte wie therapieassoziierte Nebenwirkungen und gegebenenfalls damit einhergehende Therapieabbrüche weitere Endpunkte unserer Studie. Es konnten Faktoren ermittelt werden die einen Einfluss auf den Schweregrad der entstandenen Nebenwirkungen hatten.

Im Vergleich zur COMPLY-Studie, die lediglich die Zeitspanne von Januar 2013 bis November 2014 einbezog, analysierten wir die Jahre 2010 bis einschließlich 2019.

Unser Studienkollektiv bildete dabei 256 Patientenfälle ab, die ausschließlich Cisplatin als Wirkstoff im Therapierahmen der RCTX erhielten. Das Patientenkollektiv anderer Studien war zwar mitunter größer, jedoch schlossen diese auch andere Wirkstoffe, wie beispielsweise Carboplatin, mit ein (Adelstein et al., 2003, Melotek et al., 2016). Lee und Kollegen verglichen ebenfalls die Dosiskonzepte bei einer Studienteilnehmeranzahl von 220, fassten allerdings das 30- und 40-mg-Konzept zusammen (Lee et al., 2018). Dabei galt es insbesondere diese Konzepte auf Wirksamkeit, Schwellendosis und Verträglichkeit zu untersuchen. So erhielten in unserem Studienkollektiv 42% das 30-mg-Konzept, nur 22% 40 mg/m² wöchentlich und 36% die 100 mg/m² alle drei Wochen. Die Schwellendosis von mindestens 200 mg/m² KOF erreichten lediglich 48,4%. Bei näherer Analyse der Gruppe < 200 mg/m², imponierte dabei der hohe Anteil der Niedrigdosiskonzepte (30 mg/m² = 73,3%). Hier ließ sich also ein direkter Zusammenhang mit dem Dosiskonzept feststellen ($p < 0,001$). Je höher also das Dosiskonzept, desto häufiger erreichten die Patienten auch die Schwellendosis. Zwar erhielten vereinzelte Patienten auch mehr als die üblichen sechs Zyklen unter dem 30-mg-Cisplatin-Konzept, diese machten allerdings einen vernachlässigbaren Anteil aus. Nach Bernier erhalten nur 2/3 der Patienten in der Regel alle geplanten Zyklen (Bernier, 2008), in unserem Studienkollektiv schafften sogar 2/3 der Patienten die avisierten Zyklen nicht. Dabei fiel abermals der hohe Anteil an 30-mg-Konzepten auf (30%). Auch unter dem 40-mg-Konzept verfehlten 27% die Zielzyklenanzahl, jedoch ist dies im Hinblick auf die Schwellendosis weniger kritisch zu bewerten, da im Median fünf Zyklen verabreicht werden konnten und der Patient somit die kumulative Dosis von 200 mg/m² KOF dennoch erreichte. Eine Studie zum Effekt und der Toleranz des 40-mg-Konzepts von Sharma et al. konnte dieses als sicher einstufen (Sharma et al., 2010). Zugleich entspreche die durchschnittliche Dosisintensität des wöchentlich applizierten Cisplatins (26,5 mg/m² qwk) der des dreiwöchigen Schemas mit 28,9 mg/m² qwk (Homma et al., 2011, Negi et al., 2016). Darüber hinaus schien das Alter der Patienten sowie der ECOG-Score ein signifikanter Einflussfaktor für das Erreichen der Schwellendosis zu sein ($p < 0,001$). So waren Patienten, die über 200 mg erreichten, meist jünger (57 Jahre) und hatten einen ECOG-Score von 0.

Erfahrungsgemäß nahm die Patientencompliance, also die Bereitschaft die Therapie abzuschließen, über den Verlauf der applizierten Dosismenge ab (Bernier et al., 2004). Wir untersuchten daher im Hinblick auf die Dosiskonzepte die Therapieabbruchrate. Dabei setzte sich der hohe Anteil der 30-mg-Gruppe fort, diese brachen die Therapie am häufigsten ab (n = 83). Das 40-mg-Konzept schien dabei verträglicher zu sein, die Zahl der Abbrüche (n = 41) war vergleichsweise klein.

Hinsichtlich der Verträglichkeit war somit auch hier das 30-mg-Konzept nicht von Vorteil. Bei der Analyse der Abbruchgründe konnten wir feststellen, dass die häufigste Ursache mit 48% die Entwicklung einer Neutro- oder Thrombozytopenie war. Dies war bereits durch die Arbeitsgruppe um Sharma et al. beschrieben worden (Sharma et al., 2010). Die meisten Patienten, die aufgrund dessen abbrachen, stammten auch in diesem Fall aus der Gruppe des 30-mg-Konzepts. Am wenigsten von myelotoxischen Nebenwirkungen betroffen waren Teilnehmer des 40-mg-Konzepts. In den meisten veröffentlichten Berichten wurde die Inzidenz der Grad 3 und 4 Neutropenie unter dem 100-mg-Cisplatin mit etwa 30% beschrieben. Verglichen dazu 10-15% unter dem 40-mg-Konzept unterstreichen die Bedeutung der Verabreichung fraktionierter Chemotherapiedosen und decken sich mit zahlreichen Literaturberichten (Cooper et al., 2004, Homma et al., 2011, Kiyota et al., 2012, Mitra et al., 2011, Zenda et al., 2007). Negi et al. konnte indes keinen Unterschied in Bezug auf die hämatologische Toxizität zwischen den beiden Dosiskonzepten feststellen (Negi et al., 2016).

Mit 28% stellte ein stark erhöhter Kreatininwert die zweithäufigste Abbruchursache dar. Faig et al. untersuchten dazu den Grad der nephrotoxischen Auswirkungen unter Cisplatingabe und konnten zeigen, dass die Nephrotoxizität bei engmaschiger Elektrolyt- und Blutparameterkontrolle beherrschbar wäre. In der Folge müsste daher die Therapie nicht pausiert oder gar frühzeitig beendet werden, nichtsdestotrotz bleibt das akute Nierenversagen eine relevante, ernstzunehmende Nebenwirkung (Faig et al., 2018). In einer großangelegten Meta-Analyse konnten dazu die stark nephrotoxischen Auswirkungen untersucht werden. Dabei stellte sich die Kreatinin-Clearance als geeigneter Kontrollparameter dar (Dahal et al., 2016). Wir nutzten indes den Serum-Kreatininwert als Surrogatparameter für die Nierenfunktion. Wir konnten zudem anhand unseres Kollektivs einen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Abbruch aufgrund eines erhöhten Kreatininwertes und der Erkrankung an Diabetes mellitus ($p = 0,001$) sowie arterieller Hypertonie ($p = 0,028$) feststellen. Unsere Ergebnisse deckten sich mit einer Studie von Patimarattananan und Kollegen, in der ein p-Wert für Diabetes mit 0,044 und für Hypertonus sogar mit $p < 0,001$ angegeben wurde (Patimarattananan et al., 2020). Auch die Arbeitsgruppe um van der Horst identifizierten arteriellen Hypertonus als Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (van der Vorst et al., 2019). Das Patientenalter konnte überdies als weiterer Einflussfaktor determiniert werden ($p = 0,012$). Dieses schien auch im Zusammenhang mit den myelotoxischen Auswirkungen zu stehen. Eine akut nephrotoxische Reaktion war die häufigste Nebenwirkung bei Patienten ≥ 60 Jahren, während hingegen eine Leukopenie charakteristischerweise signifikant häufiger bei jüngeren Patienten auftrat (Weykamp et al., 2020).

Eine weitere Determinante für den Therapieabbruch stellte die Entwicklung von ausgeprägten Nebenwirkungen dar. Knapp 20% der Patienten terminierten die Therapie aufgrund dessen frühzeitig. Zwar konnten keine Einflussfaktoren wie Alter, ECOG-Score oder Vorerkrankungen damit in signifikanten Zusammenhang gebracht werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit der zu vergleichenden Dosiskonzepte konnte indes ein Trend festgestellt werden. Dazu arbeitete die Studiengruppe um Osman et al. heraus, dass bei einem Dosisregiment von 40 mg pro Woche im Vergleich vor allem Mukositis und myelotoxische Reaktionen ausgeprägt auftraten (Osman et al., 2014). Die Mukositis machte auch in unserem Kollektiv einen Anteil von 23% aus und war damit die zweithäufigste Nebenwirkung nach einer Strahlendermatitis. In Anbetracht dessen, dass das 30-mg-Konzept verträglicher sein sollte, schienen gerade diese Patienten auffällig stark unter einer Mukositis zu leiden. Auch unter dem 100-mg-Konzept litten die Teilnehmer erheblich, was jedoch aufgrund der hohen Dosierung zu erwarten war. In älteren Studien konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied macht, welches Dosisregime verabreicht wurde, da beide Kohorten eine mittelschwere bis schwere Mukositis entwickelten (Espeli et al., 2012). Dahingegen zeigte unser Kollektiv einen deutlichen Unterschied in der Ausprägung der Schweregrade. Patienten des 40-mg-Regimes zeigten deutlich mildere Verläufe. Das 100-mg-Konzept ähnelte in dieser Hinsicht dem 30-mg-Konzept (siehe dazu Abbildung 19).

Insgesamt verhielt sich der Ausprägungsgrad der Nebenwirkung annähernd proportional zum Dosiskonzept. Je höher die Dosis desto gravierender die Nebenwirkung. Eine Xerostomie und Dysgeusie war somit bei 40- und 100-mg-Dosierung deutlich ausgeprägter. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CTCAE-Grad und dem UICC-Stadium vor allem bei der Mukositis ($p = 0,013$). Die Xerostomie lag sogar bei einem Signifikanzniveau unter 1%. Die Dysphagie korrelierte indes leicht mit dem BMI der Patienten ($p = 0,023$). Die Emesis schien deutlich mehr mit dem 100-mg-Konzept assoziiert zu sein und zeigte zudem einen Zusammenhang mit dem Alter und dem UICC-Tumorstadium (Alter $p = 0,019$ und UICC $p < 0,001$). Eine Studie, die eine Infusionszeit von zwei Stunden mit einer Infusionszeit von 24 Stunden verglich, die vor der Entwicklung einer wirksamen antiemetischen Behandlung durchgeführt wurde, zeigte eine signifikant geringere Toxizität bei Brechreiz bei einer 24-stündigen Infusion von 50 oder 100 mg/m² und einer Hydratisierung vor der Behandlung (Reece et al., 1989).

Insgesamt bleibt somit festzuhalten, dass das 30-mg-Konzept keinen Mehrwert hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch der Verträglichkeit bot. Wir identifizierten Einflussfaktoren, die sich auf die Patientenperformance, also dem Erreichen einer Schwellendosis von mindestens 200 mg/m² KOF signifikant auswirkten. Das waren zum einen das Alter und zum anderen der ECOG-Score ($p < 0,001$). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem ECOG-Score von 0 und 1 unter dem 100-mg-Konzept die Schwellendosis häufiger erreichten. Bei einem ECOG-Score von 2 erreichten hingegen eher Patienten des 40-mg-Konzepts eine kumulative Gesamtdosis von 200 mg/m² KOF. Überdies arbeitete die Studiengruppe um Al-Sarraf heraus, dass die wöchentliche Gabe üblicherweise bei älteren Patienten zur Anwendung kommt (Al-Sarraf, 2007). Dies können wir mit unserer Datenlage ebenfalls bestätigen.

Abschließend lassen die gewonnenen Daten somit Rückschlüsse zu, aus denen ein patientenspezifisches Dosiskonzept zukünftig abgeleitet werden kann. So bleibt das wöchentliche Regime deutlich flexibler in der Planung und Umsetzung, da die Toxizität einfacher und engmaschiger kontrolliert und somit Änderungen in Dosierung und Zeitplan schneller vorgenommen werden könnten (Homma et al.,

2011). Insgesamt lässt sich festhalten, dass Faktoren wie Alter und ECOG ein gutes Mittel zur Einschätzung des Patienten darstellen. Nebenwirkungen bleiben bei keinem der Dosiskonzepte aus, können jedoch bei gezielter Kontrolle auf einem tolerablen Minimum gehalten werden. Gerade im Hinblick auf Vorerkrankungen, ist nicht jeder Patient für das hochdosierte Konzept geeignet und sollte daher, um schwere Nebenwirkungen und Therapieabbrüche zu vermeiden, nach einem individuell angepassten Schema ausgewählt werden (Szturz et al., 2017). Dies können wir anhand unserer Datenlage, sowie nach Durchsicht der zur Verfügung stehenden Literatur ebenfalls empfehlen (Negi et al., 2016).

6 Zusammenfassung

Die Radiochemotherapie mit Cisplatin ist nach wie vor der Goldstandard in der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² KOF das progressionsfreie- und Gesamtüberleben um 15% verbessert. Das gängige Dosiskonzept von 100 mg/m² alle drei Wochen ist dazu hinsichtlich der Verträglichkeit und Nebenwirkungen umfassend untersucht worden. Die Gabe in den Dosierungen von 30 mg/m² und 40 mg/m² wöchentlich fußen seither auf dem Ermessen der Behandler in den Kliniken und wurden im Verlauf zur gängigen Praxis. Die Datenlage dazu zeigt sich nach wie vor unzureichend. Verlässliche Analysen existieren bisher nicht. Wir verglichen daher die drei Dosiskonzepte hinsichtlich des Erreichens der Schwellendosis von 200 mg/m² und die Toxizität im Rahmen einer Single-Center-Studie. Die retrospektive Analyse umfasste einen Zeitraum von neun Jahre mit einem Studienkollektiv von 256 Patienten. Dabei traten akute Nebenwirkungen, unter anderem in Form von Myelosuppression, schwerer Übelkeit und Erbrechen, Mukositis sowie akuter Niereninsuffizienz auf.

Es konnte gezeigt werden, dass das 30-mg-Konzept keinen Mehrwert hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch der Verträglichkeit bot. Zum Großteil konnte die avisierte Schwellendosis nicht erreicht werden und in Bezug auf Verträglichkeit, traten dennoch zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen auf. Das Dosiskonzept von 100 mg alle drei Wochen erzielte bei jüngeren Patienten mit einem ECOG-Score von 0 - 1 die besten Ergebnisse. Die dabei entstandenen Nebenwirkungen waren jedoch deutlich stärker ausgeprägt. Demgegenüber war das 40-mg-Konzept verträglicher für ältere Patienten im Hinblick auf das Erreichen der Schwellendosis. Das Alter und UICC-Tumorstadium sowie die Vorerkrankung an Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie konnten als prädiktive Einflussfaktoren für Nebenwirkungen identifiziert werden.

7 Summary

Radiochemotherapy with cisplatin remains the gold standard in the treatment of advanced head and neck cancer. Studies have shown that achieving a cumulative total dose of at least 200 mg/m² body surface area has improved both progression free and overall survival by 15%. The common dosage concept of 100 mg/m² every three weeks has been thoroughly investigated with regards to tolerability and side effects. The doses of 30 mg/m² and 40 mg/m² weekly have since been based on the experience of the clinicians and have become common practice. The available data on this particular subject remains elusive. Reliable analyses are not yet available. We therefore compared the three dose concepts with regard to reaching the threshold dose of 200 mg/m² and toxicity in a single-center study. The retrospective analysis covered nine years with a study population of 256 patients. Acute adverse events occurred as myelosuppression, severe nausea, vomiting, mucositis and acute renal failure. It was shown that the 30 mg concept did not provide any additional value in terms of overall survival nor tolerability. In contrast, 100 mg every three weeks appeared to provide the best results in reaching the threshold dose in younger patients with an ECOG score of 0 - 1. However, the side effects that developed were more severe. Herein, the 40-mg approach appeared more tolerable particularly for older patients in terms of reaching the threshold dose and avoiding severe side effects. Age and UICC tumor stage as well as pre-existing conditions of diabetes mellitus and arterial hypertension were identified as predictive risk factors for the development of adverse side effects.

Leitsatz

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Cisplatin-basierten RCTX in kurativer Intention bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Verglichen werden dabei die drei gängigen Dosierungskonzepten von Cisplatin unter Berücksichtigung der Normalgewebstoxizität und spezifischer, therapieassoziierter Nebenwirkungen. Anhand von identifizierbaren Einflussfaktoren soll eine zielgerichtete Auswahl eines passenden Dosiskonzepts, unter Berücksichtigung der Erreichung einer kumulativen Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² erfolgen.

8 Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
C ₂	Alkohol (-Missbrauch)
COMPLY	Compliance of patients treated with Cisplatin plus Radiotherapy
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CUP	Carcinoma of unknown primary
DNA	Desoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GY	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HPV	Humanes Papillomavirus
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KI	Karnofsky-Index
KOF	Körperoberfläche
mg/m ²	Milligramm pro Körperoberfläche in Quadratmeter
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
OPMD	Oral potentially malignant disorders
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
RCTX	Radiochemotherapie
RT	Radiation Therapy
SD	Standard-Deviation
SPSS	Scientific Package for Social Science
UICC	Union internationale contre le cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VMAT	Volumetric Arc Therapy
WHO	World Health Organization

9 Quellenverzeichnis

- ADELSTEIN, D. J., LI, Y., ADAMS, G. L., WAGNER JR, H., KISH, J. A., ENSLEY, J. F., SCHULLER, D. E. & FORASTIERE, A. A. 2003. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of clinical oncology*, 21, 92-98.
- AL-SARRAF, M. 2007. The role of concurrent chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancers: a review. *Gulf Journal of Oncology*, 2, 8-16.
- BERNIER, J. 2008. A multidisciplinary approach to squamous cell carcinomas of the head and neck: an update. *Current opinion in oncology*, 20, 249-255.
- BERNIER, J., DOMENGE, C., OZSAHIN, M., MATUSZEWSKA, K., LEFÈBVRE, J.-L., GREINER, R. H., GIRALT, J., MAINGON, P., ROLLAND, F. & BOLLA, M. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 350, 1945-1952.
- BLANCHARD, P., LANDAIS, C., PETIT, C., ZHANG, Q., GRÉGOIRE, V., TOBIAS, J., BURTNES, B., GHI, M., JANOT, F. & OVERGAARD, J. 2016. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. *Annals of Oncology*, 27, vi328.
- BOECKMAN, H. J., TREGO, K. S. & TURCHI, J. J. 2005. Cisplatin sensitizes cancer cells to ionizing radiation via inhibition of nonhomologous end joining. *Molecular cancer research*, 3, 277-285.
- BRIERLEY, J. D., GOSPODAROWICZ, M. K. & WITTEKIND, C. 2017. *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
- BROCKMEIER, S.-J., IHRLER, S. & ZIMMERMANN, F. 2014. Optimale Behandlung des Nasopharynxkarzinoms. *Info Onkologie*, 17, 31-38.
- COOPER, J. S., PAJAK, T. F., FORASTIERE, A. A., JACOBS, J., CAMPBELL, B. H., SAXMAN, S. B., KISH, J. A., KIM, H. E., CMELAK, A. J. & ROTMAN, M. 2004. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 350, 1937-1944.
- CRAMER, J. D., BURTNES, B., LE, Q. T. & FERRIS, R. L. 2019. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 16, 669-683.
- DAHAL, A., BELLOWS, B. K., SONPAVDE, G., TANTRAVAH, S. K., CHOUERI, T. K., GALSKEY, M. D. & AGARWAL, N. 2016. Incidence of Severe Nephrotoxicity With Cisplatin Based on

Renal Function Eligibility Criteria: Indirect Comparison Meta-analysis. *American Journal of Clinical Oncology*, 39, 497-506.

DASARI, S. & TCHOUNWOU, P. B. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-78.

EL-MOFTY, S., NELSON, B., TOYOSAWA, S., WRIGHT, J., EL-NAGGAR, A., CHAN, J., GRANDIS, J. R., TAKATA, T. & SLOOTWEG, P. 2017. WHO classification of head and neck tumors.

ESPELI, V., ZUCCA, E., GHIELMINI, M., GIANNINI, O., SALATINO, A., MARTUCCI, F. & RICHETTI, A. 2012. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral oncology*, 48, 266-271.

FAIG, J., HAUGHTON, M., TAYLOR, R. C., D'AGOSTINO, R. B., JR., WHELEN, M. J., POROSNICU RODRIGUEZ, K. A., BONOMI, M., MUREA, M. & POROSNICU, M. 2018. Retrospective Analysis of Cisplatin Nephrotoxicity in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Outpatient Treatment With Concurrent High-dose Cisplatin and Radiotherapy. *American Journal of Clinical Oncology*, 41, 432-440.

FRANCHINI, D. M. & RIDOLFI, R. 2017. Study of the track reconstruction in the FOOT experiment for Hadrontherapy. 23.

GABER, E. & ROBERT-KOCH-INSTITUT 2011. *Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede*, Robert-Koch-Institut.

HOMMA, A., INAMURA, N., ORIDATE, N., SUZUKI, S., HATAKEYAMA, H., MIZUMACHI, T., KANO, S., SAKASHITA, T., ONIMARU, R. & YASUDA, K. 2011. Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 41, 980-986.

KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERNST, A. & FOLKERTS, J. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012.

KHWAJA, A. 2012. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120, c179-c184.

KIYOTA, N., TAHARA, M., OKANO, S., KAWASHIMA, M., MATSUURA, K., ONOZAWA, Y., NIBU, K., HAYASHI, R., YOSHIMURA, K. & OHTSU, A. 2012. Phase II feasibility trial of adjuvant chemoradiotherapy with 3-weekly cisplatin for Japanese patients with post-operative high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Japanese journal of clinical oncology*, 42, 927-933.

- LECHIEN, J. R., DESCAMPS, G., SEMINERIO, I., FURGIUELE, S., DEQUANTER, D., MOUAWAD, F., BADOUAL, C., JOURNE, F. & SAUSSEZ, S. 2020. HPV Involvement in the Tumor Microenvironment and Immune Treatment in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancers*, 12, 1060.
- LEE, S. Y., CHOI, Y. S., SONG, I.-C., PARK, S. G., KEAM, B., YANG, Y. J., SONG, E.-K., LEE, H. J., CHO, S.-H. & SHIM, H. 2018. Comparison of standard-dose 3-weekly cisplatin and low-dose weekly cisplatin for concurrent chemoradiation of patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer: a multicenter retrospective analysis. *Medicine*, 97.
- LIPPERT, B. 1999. *Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, John Wiley & Sons.
- LOKICH, J. & ANDERSON, N. 1998. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Annals of oncology*, 9, 13-21.
- MARUR, S. & FORASTIERE, A. A. 2016. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 91, 386-96.
- MELOTEK, J. M., COOPER, B. T., KOSHY, M., SILVERMAN, J. S. & SPIOTTO, M. T. 2016. Weekly versus every-three-weeks platinum-based chemoradiation regimens for head and neck cancer. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 45, 62.
- MITRA, D., CHOUDHURY, K. & RASHID, M. A. 2011. Concurrent chemotherapy in advanced head and neck carcinoma A prospective randomized trial. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngology*, 17, 88-95.
- MÜLLER, S. 2017. Update from the 4th edition of the World Health Organization of head and neck tumours: tumours of the oral cavity and mobile tongue. *Head and neck pathology*, 11, 33-40.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE, U. D. O. H. A. H. S. 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. *In: SERVICES, U. D. O. H. A. H. (ed.)*. National Institute of Health.
- NEGI, P., KINGSLEY, P. A., SRIVASTAVA, H. & SHARMA, S. K. 2016. Three weekly versus weekly cisplatin as radiosensitizer in head and neck cancer: A decision dilemma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17, 1617-23.
- OBA, M. K., INNOCENTINI, L., VIANI, G., RICZ, H. M. A., DE CARVALHO REIS, T., FERRARI, T. C. & DE MACEDO, L. D. 2020. Evaluation of the correlation between side effects to oral mucosa, salivary glands, and general health status with quality of life during intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*.

- OMAR, E. 2015. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma--a systematic review. *Head and Face Medicine*, 11, 6.
- OSMAN, N., ELAMIN, Y. Y., RAFEE, S., O'BRIEN, C., STASSEN, L. F., TIMON, C., KINSELLA, J., BRENNAN, S. & O'BYRNE, K. J. 2014. Weekly cisplatin concurrently with radiotherapy in head and neck squamous cell cancer: a retrospective analysis of a tertiary institute experience. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 271, 2253-2259.
- PABLA, N. & DONG, Z. 2008. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international*, 73, 994-1007.
- PATIMARATTANANAN, T., NONGNUCH, A., PATTARANUTAPORN, P., UNWANATHAM, N., JIARPINITNUN, C. & NGAMPHAIBOON, N. 2020. Risk and impact of delayed renal impairment in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy with cisplatin. *Support Care Cancer*.
- PFISTER, D. G., SPENCER, S., ADELSTEIN, D., ADKINS, D., ANZAI, Y., BRIZEL, D. M., BRUCE, J. Y., BUSSE, P. M., CAUDELL, J. J. & CMELAK, A. J. 2020. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18, 873-898.
- PORCEDDU, S. V., SCOTTÉ, F., AAPRO, M., SALMIO, S., CASTRO, A., LAUNAY-VACHER, V. & LICITRA, L. 2019. Treating patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck unsuitable to receive cisplatin-based therapy. *Frontiers in Oncology*, 9.
- REECE, P. A., STAFFORD, I., ABBOTT, R. L., ANDERSON, C., DENHAM, J., FREEMAN, S., MORRIS, R. G., GILL, P. G. & OLWENY, C. L. 1989. Two-versus 24-hour infusion of cisplatin: pharmacokinetic considerations. *Journal of Clinical Oncology*, 7, 270-275.
- RIVERA, C. 2015. Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8, 11884.
- SHARMA, A., MOHANTI, B., THAKAR, A., BAHADUR, S. & BHASKER, S. 2010. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Annals of oncology*, 21, 2272-2277.
- STOKES, W. A., SUMNER, W. A., BREGGREN, K. L., RATHBUN, J. T., RABEN, D., MCDERMOTT, J. D., GAN, G. & KARAM, S. D. 2017. A comparison of concurrent cisplatin versus cetuximab with radiotherapy in locally-advanced head and neck cancer: A bi-institutional analysis. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 22, 389-395.
- STROJAN, P., VERMORKEN, J. B., BEITLER, J. J., SABA, N. F., HAIGENTZ JR, M., BOSSI, P., WORDEN, F. P., LANGENDIJK, J. A., EISBRUCH, A. & MENDENHALL, W. M. 2016.

Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head & neck*, 38, E2151-E2158.

SZTURZ, P., WOUTERS, K., KIYOTA, N., TAHARA, M., PRABHASH, K., NORONHA, V., CASTRO, A., LICITRA, L., ADELSTEIN, D. & VERMORKEN, J. B. 2017. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *Oncologist*, 22, 1056-1066.

TRESKES, M., HOLWERDA, U., KLEIN, I., PINEDO, H. M. & VAN DER VIJGH, W. J. 1991. The chemical reactivity of the modulating agent WR2721 (ethiofos) and its main metabolites with the antitumor agents cisplatin and carboplatin. *Biochemical pharmacology*, 42, 2125-2130.

TRIBIUS, S. & HOFFMANN, M. 2013. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, 184.

VAN DER VORST, M. J., NEEFJES, E. C., TOFFOLI, E. C., OOSTERLING-JANSEN, J. E., VERGEER, M. R., LEEMANS, C. R., KOOISTRA, M. P., VOORTMAN, J. & VERHEUL, H. M. 2019. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC cancer*, 19, 1066.

VOKES, E. E., RATAIN, M., MICK, R., MCEVILLY, J. M., HARAF, D., KOZLOFF, M., HAMASAKI, V., WEICHSELBAUM, R. R., PANJE, W. R. & WENIG, B. 1993. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin augmented by interferon alfa-2b in head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. *Journal of clinical oncology*, 11, 360-368.

WANG, X., WANG, H., ZHANG, T., CAI, L., DAI, E. & HE, J. 2020. Diabetes and its Potential Impact on Head and Neck Oncogenesis. *Journal of Cancer*, 11, 583.

WARNAKULASURIYA, S., KUJAN, O., AGUIRRE-URIZAR, J. M., BAGAN, J. V., GONZÁLEZ-MOLES, M. Á., KERR, A. R., LODI, G., MELLO, F. W., MONTEIRO, L. & OGDEN, G. R. 2020. Oral potentially malignant disorders: nomenclature and classification. *Oral oncology*, 102.

WEYKAMP, F., SEIDENSAAL, K., RIEKEN, S., GREEN, K., MENDE, S., ZAOUI, K., FREIER, K., ADEBERG, S., DEBUS, J. & WELTE, S. E. 2020. Age-dependent hemato- and nephrotoxicity in patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy with weekly cisplatin. *Strahlentherapie und Onkologie*, 196, 515-521.

WHO 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic.

WÜRDEMANN, N., WAGNER, S., SHARMA, S. J., PRIGGE, E.-S., REUSCHENBACH, M.,
GATTENLÖHNER, S., KLUSSMANN, J. P. & WITTEKINDT, C. 2017. Prognostic Impact of
AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.
Frontiers in Oncology, 7.

ZENDA, S., ONOZAWA, Y., TAHARA, M., KAWASHIMA, M., SHIKAMA, N., SASAKI, S. & BOKU,
N. 2007. Feasibility study of single agent Cisplatin and concurrent radiotherapy in
Japanese patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results.
Japanese journal of clinical oncology, 37, 725-729.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Cordula Petersen für die Bereitstellung dieses hochinteressanten Projektes, und die Möglichkeit der Promotion unter ihrer Leitung bedanken. Bei Frau Dr. Anastassia Löser bedanke ich mich herzlich für die allzeit bemerkenswerte und zuverlässige Unterstützung. Die statistische Auswertung erfolgte in Unterstützung und Anleitung durch Frau Dr. rer. nat. Linda Krause, Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie. Für die tolle Zusammenarbeit der gesamten Klinik für Strahlentherapie möchte ich mich hier ebenfalls bedanken. Mein Dank gilt überdies Herrn Dr. Jesco Schmitz für die Vermittlung und Begleitung der Promotion. Abschließender Dank gebührt zudem meinem Partner und kritischsten Lektor Levi Matthies und meiner Familie für ihre Motivation und Unterstützung.

11 Curriculum Vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Eidesstattliche Erklärung

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie mit Überlassung des Themas durch Frau Professor Dr. med. Cordula Petersen erstellt. Die Konzeption der Studie und Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Dr. med. Anastassia Löser.

Die Datenakquise, die Datenbankpflege sowie die Literaturrecherche wurde von mir, Frau Lara-Zoe Trapa mit Unterstützung von Frau Dr. med. Anastassia Löser und Herrn Daniel Schodrok durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau Dr. rer. nat. Linda Krause, Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf.

Ich versichere, die Arbeit selbstständig unter Anleitung und Betreuung von Frau Dr. med. Anastassia Löser verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

.....

Lara-Zoe Trapa

13 Anhang

Ergänzungstabelle 1: Blutbildparameter nach Erich Schütz, Heinz Caspers, Erwin-Josef Speckmann (Hrsg.): Physiologie. 16. Auflage. Urban & Schwarzenberg, München 1982, S. 86–87 und die CTC-Graduierung

	Referenzbereich	Schweregradeinteilung
Kreatinin	♂ 0,66 - 1,09 mg/dl ♀ 0,81 - 1,44 mg/dl	Einteilung nach KDIGO
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	♂ 75 – 125 ml/min ♀ 95 – 145 ml/min	Grad 1: 60 ml/min Grad 2: 59 – 30 ml/min Grad 3: 29 – 15 ml/min Grad 4: < 15 ml/min
C-reaktives Protein (CRP)	< 5 mg/l	
Hämoglobin	8,4 - 10,9 mmol/l	Anämie Grad 1: > 6,2 mmol/l Grad 2: > 4,9 mmol/l Grad 3: < 4,9 mmol/l Grad 4: Lebensgefahr
Leukozyten	4 000 - 10 000/μl	Grad 1: 3999 - 1500/μl Grad 2: > 1000/μl Grad 3: > 500/μl Grad 4: < 500/μl
Thrombozyten	150 - 400/nl	Grad 1: 75,0 - 99,9 Grad 2: 50,0 - 74,9 Grad 3: 25,0 - 49,9 Grad 4: < 25

Ergänzungstabelle 2: Analyse der drei Dosiskonzepte im Hinblick auf Patienteneigenschaften, die bereits vor Therapiebeginn bekannt sind

		Dosiskonzept			Gesamt	p-Wert
		100 mg	40 mg	30 mg		
Geschlecht						
	Männlich	72 (38,3%)	45 (23,9%)	71 (37,8%)	188 (100,0%)	0,053
	Weiblich	20 (30,3%)	10 (15,2%)	36 (54,5%)	66 (100,0%)	
	Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
BMI						
	Übergewichtig	34 (36,2%)	22 (23,4%)	38 (40,4%)	94 (100,0%)	0,853
	Normalgewichtig	46 (33,8%)	27 (19,9%)	63 (46,3%)	136 (100,0%)	
	Untergewichtig	7 (41,2%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	17 (100,0%)	
	Gesamt	87 (35,2%)	53 (21,5%)	107 (43,3%)	247 (100,0%)	
Tumorlokalisation						
	Mundhöhle	20 (31,3%)	11 (17,2%)	33 (51,6%)	64 (100,0%)	0,327
	Nasopharynx	12 (52,2%)	3 (13,0%)	8 (34,8%)	23 (100,0%)	
	Larynx	11 (33,3%)	7 (21,2%)	15 (45,5%)	33 (100,0%)	
	Hypopharynx	6 (23,1%)	8 (30,8%)	12 (46,2%)	26 (100,0%)	
	Oropharynx	43 (39,8%)	26 (24,1%)	39 (36,1%)	108 (100,0%)	
	Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
UICC Tumorstaging						
	Stadium IVb	3 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)	0,005
	Stadium IVa	31 (30,1%)	14 (13,6%)	58 (56,3%)	103 (100,0%)	
	Stadium III	25 (36,2%)	21 (30,4%)	23 (33,3%)	69 (100,0%)	
	Stadium II	26 (40,0%)	19 (29,2%)	20 (30,8%)	65 (100,0%)	
	Stadium I	7 (63,6%)	0 (0,0%)	4 (36,4%)	11 (100,0%)	
	Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
ECOG-Score vor Therapiebeginn						
	Gesund, keine Hilfe nötig	56 (48,3%)	28 (24,1%)	32 (27,6%)	116 (100,0%)	<0,001
	Normale Tätigkeit unter Anstrengung möglich	32 (25,6%)	26 (20,8%)	67 (53,6%)	125 (100,0%)	
	Med Hilfe oft nötig	4 (33,3%)	1 (8,3%)	7 (58,3%)	12 (100,0%)	
	Gesamt	92 (36,4%)	55 (21,7%)	106 (41,9%)	253 (100,0%)	
Raucher						
	Ja	29 (26,9%)	25 (23,1%)	54 (50,0%)	108 (100,0%)	0,051
	Nein	34 (48,6%)	12 (17,1%)	24 (34,3%)	70 (100,0%)	
	Ex-raucher	29 (38,2%)	18 (23,7%)	29 (38,2%)	76 (100,0%)	
	Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
Alkoholabusus						
	Ja	13 (28,9%)	11 (24,4%)	21 (46,7%)	45 (100,0%)	0,044
	Nein	67 (43,2%)	32 (20,6%)	56 (36,1%)	155 (100,0%)	
	Trocken	12 (22,2%)	12 (22,2%)	30 (55,6%)	54 (100,0%)	

		Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
Diabetes Mellitus							
	Ja		6 (20,7%)	7 (24,1%)	16 (55,2%)	29 (100,0%)	0,166
	Nein		86 (38,2%)	48 (21,3%)	91 (40,4%)	225 (100,0%)	
		Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	
Arterieller Hypertonus							
	Ja		24 (25,0%)	29 (30,2%)	43 (44,8%)	96 (100,0%)	0,004
	Nein		68 (43,0%)	26 (16,5%)	64 (40,5%)	158 (100,0%)	
		Gesamt	92 (36,2%)	55 (21,7%)	107 (42,1%)	254 (100,0%)	

Ergänzungstabelle 3: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund eines kritischen Kreatininwertes

Kritischer Kreatininwert	Nein (N=219)	Ja (N=37)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.532
Männlich	161 (73.5%)	29 (78.4%)	190 (74.2%)	
Weiblich	58 (26.5%)	8 (21.6%)	66 (25.8%)	
Alter				0.012
Mittelwert	59	63	60	
Median (Q1, Q3)	59 (53, 65)	63 (59, 69)	60 (54, 66)	
Range	32 - 79	42 - 90	32 - 90	
UICC-Stadium				0.201
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 4	1 - 5	
Fumatorium				0.322
Nein	123 (56.2%)	24 (64.9%)	147 (57.4%)	
Ja	96 (43.8%)	13 (35.1%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.445
Nein	178 (81.3%)	32 (86.5%)	210 (82.0%)	
Ja	41 (18.7%)	5 (13.5%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.028
Nein	142 (64.8%)	17 (45.9%)	159 (62.1%)	
Ja	77 (35.2%)	20 (54.1%)	97 (37.9%)	
BMI				0.079
Mittelwert	24.0	26.0	24.2	
Median (Q1, Q3)	23.9 (20.8, 26.6)	24.3 (21.6, 27.3)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	16.6 - 43.0	13.4 - 55.1	
KI				0.233
Mittelwert	82	85	83	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	90 (80.000, 100)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.001
Nein	200 (91.3%)	27 (73.0%)	227 (88.7%)	
Ja	19 (8.7%)	10 (27.0%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 4: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund von „Adverse Events“

Adverse Events	Nein (N=230)	Ja (N=26)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.888
Männlich	171 (74.3%)	19 (73.1%)	190 (74.2%)	
Weiblich	59 (25.7%)	7 (26.9%)	66 (25.8%)	
Alter				0.376
Mittelwert	60	61	60	
Median (Q1, Q3)	60 (54, 66)	61 (55, 71)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	34 - 78	32 - 90	
UICC-Stadium				0.789
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	4 (2, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 4	1 - 5	
Fumatorium				0.199
Nein	129 (56.1%)	18 (69.2%)	147 (57.4%)	
Ja	101 (43.9%)	8 (30.8%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.717
Nein	188 (81.7%)	22 (84.6%)	210 (82.0%)	
Ja	42 (18.3%)	4 (15.4%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.100
Nein	139 (60.4%)	20 (76.9%)	159 (62.1%)	
Ja	91 (39.6%)	6 (23.1%)	97 (37.9%)	
BMI				0.659
Mittelwert	24.2	24.6	24.2	
Median (Q1, Q3)	23.9 (20.8, 26.9)	24.2 (22.6, 26.3)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	19.5 - 31.9	13.4 - 55.1	
KI				0.184
Mittelwert	83	80	82	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.537
Nein	203 (88.3%)	24 (92.3%)	227 (88.7%)	
Ja	27 (11.7%)	2 (7.7%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 5: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund von „Kardiovaskulären Zwischenfällen“

Kardiovaskuläres Ereignis	Nein (N=247)	Ja (N=9)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.804
Männlich	183 (74.1%)	7 (77.8%)	190 (74.2%)	
Weiblich	64 (25.9%)	2 (22.2%)	66 (25.8%)	
Alter				0.545
Mittelwert	60	64	60	
Median (Q1, Q3)	60 (54, 66)	64 (58, 71)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	48 - 74	32 - 90	
UICC-Stadium				0.987
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 5	1 - 5	
Fumatorium				0.137
Nein	144 (58.3%)	3 (33.3%)	147 (57.4%)	
Ja	103 (41.7%)	6 (66.7%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.035
Nein	205 (83.0%)	5 (55.6%)	210 (82.0%)	
Ja	42 (17.0%)	4 (44.4%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.680
Nein	154 (62.3%)	5 (55.6%)	159 (62.1%)	
Ja	93 (37.7%)	4 (44.4%)	97 (37.9%)	
BMI				0.222
Mittelwert	24.3	22.2	24.2	
Median (Q1, Q3)	24 (21.0, 26.8)	22.6 (19.6, 23.0)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	18.1 - 27.5	13.4 - 55.1	
KI				0.452
Mittelwert	83	80	83	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	70 (70, 100)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.294
Nein	220 (89.1%)	7 (77.8%)	227 (88.7%)	
Ja	27 (10.9%)	2 (22.2%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 6: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund einer Pneumonie

Pneumonie	Nein (N=247)	Ja (N=9)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.804
Männlich	183 (74.1%)	7 (77.8%)	190 (74.2%)	
Weiblich	64 (25.9%)	2 (22.2%)	66 (25.8%)	
Alter				0.197
Mittelwert	60	64	60	
Median (Q1, Q3)	60 (54, 66)	64 (58, 71)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	48 - 74	32 - 90	
UICC-Stadium				0.712
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 5	1 - 5	
Fumatorium				0.423
Nein	143 (57.9%)	4 (44.4%)	147 (57.4%)	
Ja	104 (42.1%)	5 (55.6%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.035
Nein	205 (83.0%)	5 (55.6%)	210 (82.0%)	
Ja	42 (17.0%)	4 (44.4%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.680
Nein	154 (62.3%)	5 (55.6%)	159 (62.1%)	
Ja	93 (37.7%)	4 (44.4%)	97 (37.9%)	
BMI				0.197
Mittelwert	24.3	22.1	24.2	
Median (Q1, Q3)	24 (21.0, 26.8)	22 (19.6, 22.6)	24 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	18.1 - 27.5	13.4 - 55.1	
KI				0.177
Mittelwert	83	78	83	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	70 (70, 80)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.294
Nein	220 (89.1%)	7 (77.8%)	227 (88.7%)	
Ja	27 (10.9%)	2 (22.2%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 7: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund eines erhöhten CRP-Wertes

Erhöhter CRP	Nein (N=225)	Ja (N=31)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.079
Männlich	171 (76.0%)	19 (61.3%)	190 (74.2%)	
Weiblich	54 (24.0%)	12 (38.7%)	66 (25.8%)	
Alter				0.987
Mittelwert	60	60	60	
Median (Q1, Q3)	61 (54, 66)	57 (53, 66)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	41 - 79	32 - 90	
UICC-Stadium				0.255
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	2 - 5	1 - 5	
Fumatorium				0.642
Nein	128 (56.9%)	19 (61.3%)	147 (57.4%)	
Ja	97 (43.1%)	12 (38.7%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.225
Nein	187 (83.1%)	23 (74.2%)	210 (82.0%)	
Ja	38 (16.9%)	8 (25.8%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.920
Nein	140 (62.2%)	19 (61.3%)	159 (62.1%)	
Ja	85 (37.8%)	12 (38.7%)	97 (37.9%)	
BMI				0.498
Mittelwert	24.3	23.6	24.2	
Median (Q1, Q3)	24.0 (21.0, 26.9)	23.7 (20.8, 26.5)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	15.9 - 32.0	13.4 - 55.1	
KI				0.048
Mittelwert	83	79	82	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.361
Nein	198 (88.0%)	29 (93.5%)	227 (88.7%)	
Ja	27 (12.0%)	2 (6.5%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 8: Korrelation zwischen den Patienteneigenschaften und dem Abbruch der Therapie aufgrund von myelotoxischen Ereignissen

Myelotoxizität	Nein (N=193)	Ja (N=63)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht				0.360
Männlich	146 (75.6%)	44 (69.8%)	190 (74.2%)	
Weiblich	47 (24.4%)	19 (30.2%)	66 (25.8%)	
Alter				0.238
Mittelwert	60.4	58.8	60.0	
Median (Q1, Q3)	61 (55, 67)	59 (52, 64)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	38 - 78	32 - 90	
UICC-Stadium				0.339
Mittelwert	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 5	1 - 5	
Fumatorium				0.730
Nein	112 (58.0%)	35 (55.6%)	147 (57.4%)	
Ja	81 (42.0%)	28 (44.4%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus				0.797
Nein	159 (82.4%)	51 (81.0%)	210 (82.0%)	
Ja	34 (17.6%)	12 (19.0%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus				0.736
Nein	121 (62.7%)	38 (60.3%)	159 (62.1%)	
Ja	72 (37.3%)	25 (39.7%)	97 (37.9%)	
BMI				0.558
Mittelwert	24.1	24.5	24.2	
Median (Q1, Q3)	24 (21.0, 26.7)	23.5 (20.6, 27.7)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 43.0	15.4 - 55.1	13.4 - 55.1	
KI				0.537
Mittelwert	82.6	83.6	82.8	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	90 (80, 90)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus				0.328
Nein	169 (87.6%)	58 (92.1%)	227 (88.7%)	
Ja	24 (12.4%)	5 (7.9%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 9: CTCAE-Graduierung der Emesis im Zusammenhang zu den Patienteneigenschaften

Emesis (CTCAE)	0 (N=207)	1 (N=13)	2 (N=22)	3 (N=13)	4 (N=1)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht							0.061
Männlich	158 (76.3%)	9 (69.2%)	17 (77.3%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)	190 (74.2%)	
Weiblich	49 (23.7%)	4 (30.8%)	5 (22.7%)	7 (53.8%)	1 (100.0%)	66 (25.8%)	
Alter							0.019
Mittelwert	60	64	57	54	58	60	
Median (Q1, Q3)	60 (55, 66)	65 (61, 69)	58 (49, 65)	55 (50, 61)	58 (58, 58)	60 (54, 66)	
Range	32 - 90	53 - 72	42 - 77	34 - 67	58 - 58	32 - 90	
UICC-Stadium							< 0.001
Mittelwert	3	3	3	2	2	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	2 (2, 2)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 4	1 - 5	1 - 4	2 - 2	1 - 5	
Fumatorium							0.156
Nein	119 (57.5%)	6 (46.2%)	10 (45.5%)	11 (84.6%)	1 (100.0%)	147 (57.4%)	
Ja	88 (42.5%)	7 (53.8%)	12 (54.5%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus							0.284
Nein	165 (79.7%)	13 (100.0%)	19 (86.4%)	12 (92.3%)	1 (100.0%)	210 (82.0%)	
Ja	42 (20.3%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus							0.404
Nein	123 (59.4%)	10 (76.9%)	15 (68.2%)	10 (76.9%)	1 (100.0%)	159 (62.1%)	
Ja	84 (40.6%)	3 (23.1%)	7 (31.8%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)	97 (37.9%)	
BMI							0.504
Mittelwert	24	24	26	25	22	24	
Median (Q1, Q3)	23.9 (20.6, 26.8)	24.7 (23.0, 25.3)	24.1 (22.2, 28.3)	24.0 (22.8, 26.0)	22.0 (22.0, 22.0)	24.0 (21.0, 26.8)	
Range	13.4 - 55.1	19.9 - 27.0	20.1 - 43.0	19.7 - 20.0	22.0 - 22.0	13.4 - 55.1	
Karnofsky-Index							0.001
Mittelwert	81	90.8	86.8	88.5	100.0	82.8	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	90 (90, 90)	90 (80, 100)	90 (80, 100)	100 (100, 100)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	70 - 100	60 - 100	70 - 100	100 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus							0.959
Nein	183 (88.4%)	12 (92.3%)	20 (90.9%)	11 (84.6%)	1 (100.0%)	227 (88.7%)	
Ja	24 (11.6%)	1 (7.7%)	2 (9.1%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 10: CTCAE-Graduierung der Xerostomie im Zusammenhang zu den Patienteneigenschaften

Xerostomie (CTCAE)	0 (N=168)	1 (N=47)	2 (N=31)	3 (N=10)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht						0.124
Männlich	120 (71.4%)	34 (72.3%)	26 (83.9%)	10 (100.0%)	190 (74.2%)	
Weiblich	48 (28.6%)	13 (27.7%)	5 (16.1%)	0 (0.0%)	66 (25.8%)	
Alter						0.112
Mittelwert	59	59	64	64	60	
Median (Q1, Q3)	59 (53, 66)	60 (54, 64)	62 (57, 69)	64 (61, 68)	60 (54, 66)	
Range	32 - 79	42 - 77	34 - 90	55 - 73	32 - 90	
UICC-Stadium						< 0.001
Mittelwert	3	3	3	4	3	
Median (Q1, Q3)	3 (3, 4)	2 (2, 3)	3 (2, 4)	4 (3, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 5	1 - 4	2 - 4	1 - 5	
Fumatorium						0.341
Nein	96 (57.1%)	30 (63.8%)	14 (45.2%)	7 (70.0%)	147 (57.4%)	
Ja	72 (42.9%)	17 (36.2%)	17 (54.8%)	3 (30.0%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus						0.229
Nein	138 (82.1%)	42 (89.4%)	22 (71.0%)	8 (80.0%)	210 (82.0%)	
Ja	30 (17.9%)	5 (10.6%)	9 (29.0%)	2 (20.0%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus						0.766
Nein	103 (61.3%)	30 (63.8%)	21 (67.7%)	5 (50.0%)	159 (62.1%)	
Ja	65 (38.7%)	17 (36.2%)	10 (32.3%)	5 (50.0%)	97 (37.9%)	
BMI						0.436
Mittelwert	24	25	24	26	24	
Median (Q1, Q3)	23.8 (20.8, 26.6)	24.3 (21, 28)	24 (21, 26)	24.6 (23, 30)	24 (21, 27)	
Range	13.4 - 55.1	16.0 - 35.0	17.0 - 43.0	17.0 - 41.0	13.4 - 55.1	
Karnofsky-Index						0.711
Mittelwert	82	84	83	83	82	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	90 (75, 90)	80 (70, 100)	80 (80, 90)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	70 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus						0.499
Nein	147 (87.5%)	41 (87.2%)	30 (96.8%)	9 (90.0%)	227 (88.7%)	
Ja	21 (12.5%)	6 (12.8%)	1 (3.2%)	1 (10.0%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 11: CTCAE-Graduierung der Mukositis im Zusammenhang zu den Patienteneigenschaften

Mukositis (CTCAE)	0 (N=77)	1 (N=26)	2 (N=105)	3 (N=47)	4 (N=1)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht							0.947
Männlich	58 (75.3%)	19 (73.1%)	76 (72.4%)	36 (76.6%)	1 (100.0%)	190 (74.2%)	
Weiblich	19 (24.7%)	7 (26.9%)	29 (27.6%)	11 (23.4%)	0 (0.0%)	66 (25.8%)	
Alter							0.683
Mittelwert	60	62	60	59	56	60	
Median (Q1, Q3)	59 (53, 67)	62.5 (57, 68)	60 (54, 65)	59.5 (53, 66)	56 (56, 56)	60 (54, 66)	
Range	40 - 79	41 - 74	38 - 78	32 - 90	56 - 56	32 - 90	
UICC-Stadium							0.013
Mittelwert	3	3	3	3	3	3	
Median (Q1, Q3)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	4 (3, 4)	3 (2, 4)	3 (3, 3)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 4	1 - 5	1 - 4	3 - 3	1 - 5	
Fumatorium							0.711
Nein	42 (54.5%)	17 (65.4%)	62 (59.0%)	25 (53.2%)	1 (100.0%)	147 (57.4%)	
Ja	35 (45.5%)	9 (34.6%)	43 (41.0%)	22 (46.8%)	0 (0.0%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus							0.729
Nein	65 (84.4%)	22 (84.6%)	82 (78.1%)	40 (85.1%)	1 (100.0%)	210 (82.0%)	
Ja	12 (15.6%)	4 (15.4%)	23 (21.9%)	7 (14.9%)	0 (0.0%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus							0.835
Nein	48 (62.3%)	14 (53.8%)	66 (62.9%)	30 (63.8%)	1 (100.0%)	159 (62.1%)	
Ja	29 (37.7%)	12 (46.2%)	39 (37.1%)	17 (36.2%)	0 (0.0%)	97 (37.9%)	
BMI							0.611
Mittelwert	24	25.5	24	24.6	23.9	24.2	
Median (Q1, Q3)	23.8 (20, 27.3)	25.5 (23.1, 27.8)	23.6 (20.8, 26.2)	23.9 (21, 26.8)	23.9 (23.9, 23.9)	24.0 (21, 26.8)	
Range	13.4 - 34.0	19.7 - 31.9	15.8 - 43	15.4 - 55.1	23.9 - 23.9	13.4 - 55.1	
Karnofsky-Index							0.435
Mittelwert	83	84.8	81.9	83	100	82.8	
Median (Q1, Q3)	80 (70, 90)	90 (70, 90)	80 (70, 90)	80 (80, 90)	100 (100, 100)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	65 - 100	60 - 100	60 - 100	100 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus							0.989
Nein	68 (88.3%)	23 (88.5%)	94 (89.5%)	41 (87.2%)	1 (100.0%)	227 (88.7%)	
Ja	9 (11.7%)	3 (11.5%)	11 (10.5%)	6 (12.8%)	0 (0.0%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 12: CTCAE-Graduierung der Dysphagie im Zusammenhang zu den Patienteneigenschaften

Dysphagie (CTCAE)	0 (N=91)	1 (N=34)	2 (N=80)	3 (N=50)	4 (N=1)	Total (N=256)	p value
Geschlecht							0.448
Männlich	64 (70.3%)	25 (73.5%)	58 (72.5%)	42 (84.0%)	1 (100.0%)	190 (74.2%)	
Weiblich	27 (29.7%)	9 (26.5%)	22 (27.5%)	8 (16.0%)	0 (0.0%)	66 (25.8%)	
Alter							0.619
Mittelwert	59	61	61	60	56	60	
Median (Q1,Q3)	59.5 (52, 65.5)	61 (58, 64)	60 (56, 67.5)	60.5 (53, 66.8)	56 (56, 56)	60 (54, 66)	
Range	32 - 78	49 - 74	41 - 78	34 - 90	56 - 56	32 - 90	
UICC-Stadium							0.296
Mittelwert	3	3	3	3	3	3	
Median (Q1,Q3)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (3, 3)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 4	1 - 4	1 - 5	3 - 3	1 - 5	
Fumatorium							0.832
Nein	49 (53.8%)	20 (58.8%)	48 (60.0%)	29 (58.0%)	1 (100.0%)	147 (57.4%)	
Ja	42 (46.2%)	14 (41.2%)	32 (40.0%)	21 (42.0%)	0 (0.0%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus							0.510
Nein	70 (76.9%)	29 (85.3%)	66 (82.5%)	44 (88.0%)	1 (100.0%)	210 (82.0%)	
Ja	21 (23.1%)	5 (14.7%)	14 (17.5%)	6 (12.0%)	0 (0.0%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus							0.284
Nein	63 (69.2%)	18 (52.9%)	45 (56.2%)	32 (64.0%)	1 (100.0%)	159 (62.1%)	
Ja	28 (30.8%)	16 (47.1%)	35 (43.8%)	18 (36.0%)	0 (0.0%)	97 (37.9%)	
BMI							0.032
Mittelwert	23	24.7	24.5	25.7	23.9	24.2	
Median (Q1,Q3)	23 (19.6, 26.3)	24.3 (22, 27)	24.2 (21.5, 26.6)	24.3 (21.9, 27.3)	23.9 (23.9, 23.9)	24 (21, 26.8)	
Range	13.4 - 32	16 - 34	15.4 - 40.60	17 - 55.1	23.9 - 23.9	13.4 - 55.1	
Karnofsky-Index							0.206
Mittelwert	81.6	85.3	83.6	81.6	100	82.8	
Median (Q1,Q3)	80 (70, 90)	90 (80, 90)	90 (70, 90)	80 (70, 90)	100 (100, 100)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	60 - 100	100 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus							0.932
Nein	80 (87.9%)	30 (88.2%)	70 (87.5%)	46 (92.0%)	1 (100.0%)	227 (88.7%)	
Ja	11 (12.1%)	4 (11.8%)	10 (12.5%)	4 (8.0%)	0 (0.0%)	29 (11.3%)	

Ergänzungstabelle 13: CTCAE-Graduierung der Dysphagie im Zusammenhang zu den Patienteneigenschaften

Dysgeusie (CTCAE)	0 (N=146)	1 (N=39)	2 (N=71)	Gesamt (N=256)	p-Wert
Geschlecht					0.217
Männlich	106 (72.6%)	25 (64.1%)	59 (83.1%)	190 (74.2%)	
Weiblich	40 (27.4%)	14 (35.9%)	12 (16.9%)	66 (25.8%)	
Alter					0.743
Mittelwert	60	60	62	60	
Median (Q1,Q3)	60.5 (55, 66)	60.5 (54, 65)	64 (56, 70)	60 (54, 66)	
Range	38 - 90	40 - 77	42 - 79	32 - 90	
UICC-Stadium					0.023
Mittelwert	3	3	3	3	
Median (Q1,Q3)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	
Range	1 - 5	1 - 5	1 - 4	1 - 5	
Fumatorium					0.442
Nein	78 (53.4%)	24 (61.5%)	45 (63.4%)	147 (57.4%)	
Ja	68 (46.6%)	15 (38.5%)	26 (36.6%)	109 (42.6%)	
Alkoholabusus					0.082
Nein	114 (78.1%)	36 (92.3%)	60 (84.5%)	210 (82.0%)	
Ja	32 (21.9%)	3 (7.7%)	11 (15.5%)	46 (18.0%)	
Art. Hypertonus					0.726
Nein	92 (63.0%)	21 (53.8%)	46 (64.8%)	159 (62.1%)	
Ja	54 (37.0%)	18 (46.2%)	25 (35.2%)	97 (37.9%)	
BMI					0.606
Mittelwert	23.8	25.0	24.8	24.2	
Median (Q1,Q3)	23 (20., 27)	24 (22, 27)	24 (22, 27)	24 (21, 27)	
Range	13 - 55	16 - 43	17 - 35	13 - 55	
Karnofsky-Index					0.167
Mittelwert	81	84	84	83	
Median (Q1,Q3)	80 (70, 90)	90 (70, 90)	90 (80, 90)	80 (70, 90)	
Range	60 - 100	60 - 100	60 - 100	60 - 100	
Diabetes Mellitus					0.515
Nein	126 (86.3%)	35 (89.7%)	66 (93.0%)	227 (88.7%)	
Ja	20 (13.7%)	4 (10.3%)	5 (7.0%)	29 (11.3%)	