

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje

**ADJUVANTE INTENSITÄTSMODULIERTE RADIO-/
RADIOCHEMOTHERAPIE MALIGNER TUMOREN
IM HNO-BEREICH**

Eine retrospektive monozentrische Analyse zu Akut-
und Spät-Toxizitäten, der lokalen Kontrolle und des Überlebens
April 2007 bis Juli 2016

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Urike Mechtold
aus Würzburg

Würzburg, Februar 2020

Referent bzw. Referentin:

Prof. Dr. med. Michael Flentje

Korreferent bzw. Korreferentin:

Dekan:

Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie, Ätiologie und anatomische Einteilung	1
1.2 Histologie und Grading	3
1.3 Stadien-Einteilung, Klassifikation und Prognose	3
1.4 Diagnostik	5
1.5 Allgemeine Therapieprinzipien bei Kopf-Hals-Tumoren.....	6
1.5.1 Die Rolle der Strahlen- und Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten kurativen Therapie	7
1.5.2 Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) in der Behandlung von Kopf-Halstumoren	9
1.5.3 Erfassung akuter und chronischer Nebenwirkungen.....	10
2 Ziel der Arbeit	13
2.1 Ethik- und Tierversuchsvotum.....	13
3 Patienten und Methoden	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	14
3.1.2 Tumorlokalisierung und Histologie.....	15
3.1.3 Bestimmung von Tumorziffern	17
3.1.4 Stadieneinteilung	18
3.1.5 Patientencharakteristika nach Therapie-Gruppe	18
3.2 Behandlungsmethoden	19
3.2.1 Operation.....	19
3.2.2 Radiotherapie	21
3.2.3 Chemotherapie	24
3.2.4 Supportiv-Therapie	25
3.3 Toxizitätserfassung	26
3.4 Statistische Methoden	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Akut- und Spättoxizität	28

4.1.1	Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von der Chemotherapiegabe	30
4.2	Überlebens- und Tumorkontrolldaten	31
4.2.1	Rezidive, Fernmetastasen, Zweittumore	31
4.2.2	Überleben (univariate Analysen)	32
4.2.3	Analyse zur lokalen Tumorkontrolle	42
4.2.4	Multivariate Analyse bezüglich des Überlebens	51
4.2.5	Multivariate Analyse in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle	53
5	Diskussion	54
5.1	Methodik	59
5.2	Patientengut	60
5.3	Akut- und Spättoxizität	61
5.4	Überleben und lokoregionäre Kontrolle	67
6	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	78
	Abbildungsverzeichnis	86
	Tabellenverzeichnis	90
	Anhang	91

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
D	Dosis
ECE	Extrakapsuläre Lymphknotenextension
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillom Virus
i.v.	intravenös
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
SIB	simultan integrierter Boost
LENT	Late Effects Normal Tissue
M	Metastase
ml	Milliliter
MLC	Multileafkollimator
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
N	Nodal-
NNH	Nasennebenhöhlen
p	Signifikanz(level)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planungszielvolumen

RCHT	Radiochemotherapie
RR	Resektatrand
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standarddeviation
T	Tumor
TiS	Tumor in situ
TNM	(Tumor, Nodus, Metastasen) von der UICC herausgegebene Klassifikation zur prätherapeutischen Stadienbestimmung maligner Tumore
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UPT	unbekannter Primärtumor
V	Vene
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem
3D	dreidimensional

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und anatomische Einteilung

Maligne Kopf-Hals-Tumoren treten auf den verschiedenen Erdteilen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf. Weltweit liegt die Rate an Neuerkrankungen (Inzidenz) bei sechs Prozent. In Europa machen sie ungefähr 5 % aller malignen Tumoren beim Mann und 1–2 % aller malignen Tumoren der Frau aus [1]. Männer sind im Vergleich zu Frauen deutlich häufiger betroffen (m : w = 72 % : 28 %) [2].

Im Jahresbericht 2014 zählte das Bayerische Krebsregister für das Jahr 2011/2012 bei Männern 1367 Krebs-Neuerkrankungen im Lippen-, Mundhöhlen- und Rachenbereich, bei den Frauen 531 Neuerkrankungen, und zwar mit tendenzieller Rückläufigkeit seit 2003 bei den Männern und gleichbleibender Neuerkrankungsrate bei den Frauen [3].

Die Mundhöhle stellt die häufigste Tumorlokalisation im HNO-Bereich dar [4]. Zu den Mundhöhlentumoren gehören die Tumoren der Lippen, der Wangenschleimhaut, der Alveolarfortsätze und Gingiva, der vorderen zwei Drittel der Zunge, des Mundbodens sowie des harten Gaumens [5].

Tumoren der Region innere Nase, Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen machen weniger als 1 % aller Krebserkrankungen aus. 60 % gehen von der Kieferhöhle aus und werden damit doppelt so häufig diagnostiziert wie Tumoren der Nasenhaupthöhle, wobei Männer doppelt so häufig wie Frauen erkranken [2].

Der Oropharynx/Mesopharynx umfasst den Zungengrund mit Vallecula, die Tonsillenregion mit den Gaumenbögen, die Glossotonsillarfurche sowie die Uvula und die obere Fläche des weichen Gaumens. Karzinome des Gaumenbogens und der Tonsille sind mit einer Inzidenz von 0,5:100.000 Einwohner/Jahr selten, zeigen aber eine ansteigende Tendenz [2, 5]. In der Literatur wird über eine zunehmende Inzidenz von Kopf-Hals-Karzinomen und einen steigenden Anteil dieser im Zusammenhang mit Humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere im Oropharynx berichtet. Im Jahr 2012 wurden weltweit 29.000/96.000 (30,8%) Krebserkrankungen im Oropharynx auf HPV zurückgeführt [6, 7].

Der Hypopharynx teilt sich in 3 Bereiche auf: erstens die Postkrikoidgegend, welche sich von der Höhe der Aryknorpel bis zum Ringknorpel ausdehnt, zweitens den Sinus piriformis, der sich von der pharyngoepiglottischen Falte bis zum oberen Ende des Ösophagus

erstreckt und seitlich vom Schildknorpel, medial von der hypopharyngealen und der aryepiglottischen Falte sowie vom Ary- und Ringknorpel begrenzt wird. Der dritte Bereich wird durch die Hypopharynxhinterwand gebildet, die sich von der Höhe des oberen Zungenrandes bis zur Höhe des Unterrandes des Ringknorpels erstreckt, sowie vom Apex eines Sinus piriformis zum anderen [5]. Der Altersgipfel der Hypopharynxtumoren liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Während in der Vergangenheit ein Geschlechterverhältnis männlich : weiblich von 7:1 vorlag, hat es sich mittlerweile auf 5:1 verschoben; Nikotin- und Alkoholabusus spielen die wichtigste Rolle in der Pathogenese [2].

Beim Larynx unterscheidet man zwischen dem supraglottischen, glottischen, subglottischen sowie transglottischen Karzinom. Zum Bereich der Supraglottis gehören die suprahyoidale Epiglottis, die aryepiglottische Falte, die Arytenoidgegend, die infrahyoidale Epiglottis und die Taschenfalten. Das Gebiet der Glottis unterteilt man in Stimmlippen, vordere Kommissur und hintere Kommissur. Die subglottische Region wird nicht weiter unterteilt. Bei einem transglottischen Karzinom handelt es sich definitionsgemäß um ein Karzinom, welches sowohl glottische als auch supra- und subglottische Bereiche befällt [5, 8]. Die Inzidenz liegt bei 4,8:100.000 Einwohner/Jahr [2].

Eine Reihe von umwelt- und patientenbedingten Parametern wird ätiologisch mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in Verbindung gebracht. Zu den Risikofaktoren zählen in erster Linie Tabak- und Alkoholkonsum, aber auch diätetische Faktoren, mangelnde Mundhygiene und virale Infektionen (z. B. Humanes Papillom Virus, Epstein-Barr-Virus) sowie Sonnenstrahlung. Auch der berufliche Umgang mit bestimmten Schadstoffen (z. B. Asbest, chrom- und nickelhaltigen Farben und Lacken) wie auch genetische Veränderungen werden als Tumorursache diskutiert. Das Erkrankungsrisiko erhöht sich durch langjährigen Nikotinmissbrauch um das 4-Fache und steigt bei zusätzlichem Alkoholabusus auf das 15-Fache im Vergleich zur Normalbevölkerung [9]. Bei Vorliegen solcher Risikofaktoren muss auch mit dem Vorkommen multipler Primär- bzw. Zweittumore gerechnet werden (Feldkanzerisierung), welche synchron aber auch metachron auftreten können, was in Diagnostik, Therapie und in der Nachsorge berücksichtigt werden sollte [1, 2].

1.2 Histologie und Grading

Bei Karzinomen des oberen aerodigestiven Traktes überwiegen Plattenepithelkarzinome (85–90 %) unterschiedlicher Differenzierung (Grading): das gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und schlecht differenzierte Plattenepithelkarzinom (G3). Eine Variante des Plattenepithelkarzinoms stellt das lymphoepitheliale Karzinom (Schmincke-Regaud-Tumor) dar, mit unterschiedlichem Anteil am lymphoiden Stroma, wobei es vorwiegend im Nasopharynx lokalisiert ist. Adenokarzinome machen etwa 5 % aller Tumoren in der Kopf-Hals-Region aus. Noch seltener finden sich maligne Lymphome, Sarkome und maligne Melanome [1, 2].

1.3 Stadien-Einteilung, Klassifikation und Prognose

Die Ausdehnung des Primärtumors, die Metastasierung in die regionären Lymphknoten und die Fernmetastasierung werden durch das TNM-System angegeben. Entsprechend dieser Klassifikation lassen sich fünf weitere Stadiengruppierungen nach der UICC-Stadieneinteilung (Union Internationale Contre le Cancer) einteilen.

Die Stadieneinteilung der malignen Kopf-Hals-Tumore, welche in dieser Arbeit betrachtet wurden, erfolgte anhand der Kriterien der Union for International Cancer Control, 7. Auflage (2010) und orientierte sich an der jeweiligen anatomischen TNM-Klassifikation [5].

Die folgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht der UICC-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren (TNM Version 7 und UICC-Klassifikation 2010):

Tabelle 1: UICC-Stadien Stadien der HNO-Tumoren [5]

UICC-Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren (ohne Nasopharynx)			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVa	T4a	N0-1	M0
	T1-4	N2	M0
Stadium IVb	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Die Prognose von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ist stark abhängig von der Primärtumorlokalisation. So differieren die Fünfjahres-Überlebensraten mit 90 % für Lippen-, 63 % für Larynx- und 50 % für Nasopharynxkarzinome, 46 % - 39 % für die Primärlokalisation äußeres Ohr, Mundhöhle, Nase, Nasennebenhöhlen, Zunge und Oropharynx und 23 % für das Hypopharynxkarzinom [10].

Langjährig etabliert für die prognostische Einschätzung einer Tumorerkrankung ist das Staging entsprechend der TNM-Klassifikation und deren Zusammenfassung zum UICC-Stadium. Dabei kommt dem Gesamttumorvolumen, welches in die Beurteilung der T- aber auch der N-Kategorie eingeht sowie der Unterscheidung zwischen vorhandenem und nicht vorhandenem Lymphknotenbefall eine prognostische Bedeutung für das Überleben zu. Bei einer primär systemischen Metastasierung liegt die mediane Überlebenszeit unter einem Jahr [10, 11].

85–90 % aller Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Das verruköse, das papilläre und das adenoide Plattenepithelkarzinom haben eine bessere Prognose als das konventionelle, wohingegen sich das adenosquamöse Karzinom hochmaligne verhält [2].

Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten auch, ist bei Kopf-Hals-Tumoren der Nachweis von Blut- und Lymphgefäßinvasion prognostisch ungünstig und geht mit einer erhöhten Rate an hämatogener und lymphogener Metastasierung einher, daneben ist der Nachweis

einer perineuralen Invasion mit einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasierung vergesellschaftet [12].

Wesentliche prognostische Bedeutung hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle nimmt der Resektionsstatus ein. Bei einer R0-Resektion wird die Entscheidung zur adjuvanten Therapie von möglichen anderen Risikofaktoren abhängig gemacht. Bei einem R1- bzw. R2-Resektionsstatus und einer damit verbundenen Gefahr eines lokoregionären Rezidives, kann im Rahmen der postoperativen Radiotherapie durch individualisierte Dosisanpassung die lokoregionäre Kontrolle verbessert werden [10, 13].

Als weiterer Prognosefaktor wird die extrakapsuläre Infiltration von Lymphknotenmetastasen postuliert, mit der die Rate an lokoregionären Rezidiven als auch an Fernmetastasen steigt [10].

Die Assoziation zwischen einer Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) und einer Tumorentstehung im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere bei Oropharynx- und Tonsillentumoren, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden. Bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen wird im Vergleich zu HPV-negativen Karzinomen dieser Art eine um 28 % bessere Überlebensprognose beschrieben [14].

Als genetische Faktoren mit prognostischer Bedeutung konnten p-53-Mutationen, eine Epithelial Growth Faktor Rezeptor (EGFR) Überexpression und zellkinetische Prozesse identifiziert werden.

Insgesamt wird die Prognose schlechter mit zunehmendem Alter und Komorbidität der Patienten [1].

1.4 Diagnostik

Die Diagnose einer bösartigen Geschwulst im Hals-, Nasen- oder Ohren-Bereich erfolgt oft spät, da Frühsymptome selten auftreten [15, 16]. Schluckbeschwerden, Heiserkeit (als Leitsymptom des Larynx-Karzinoms), Fötör ex ore, aber auch Zungenbrennen können als erste Symptome auftreten. [17]. Destruierende Tumoren können zu spontanen Blutungen oder Osteolysen mit pathologischen Frakturen führen [10].

Nach gründlicher klinischer Untersuchung erfolgt in der Regel die Spiegelung mit Gewinnung von Probematerial zur Sicherung der histopathologischen Diagnose. Hier stehen endoskopische Untersuchungsmethoden zur Auswahl (z. B. Panendoskopie in Narkose, Laryngoskopie, Lupenlaryngoskopie im Stuhl), welche die Ausdehnung des Primärtumors beurteilen und gegebenenfalls einen Zweittumor im HNO-Bereich ausschließen sollen [16].

Für die Bestimmung der Tiefenausdehnung und einer möglichen Infiltration von Nachbarorganen kommen, abhängig von der anatomischen Lokalisation des Tumors, verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz, wie Computertomographie, Kernspintomographie, Sonographie und Positronenemissionstomographie. Während durch die Computertomographie (CT) insbesondere ossäre Destruktionen verlässlich erkannt werden können, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gesichtsschädels und des Halses ohne und mit Kontrastmittel hilfreich bei der Beurteilung einer Tumordinfiltration in Weichteile, Orbita, Hirn und Sinus cavernosus [2, 10, 18]. Vor Beginn einer kurativ intendierten Therapie ist zum Ausschluss einer pulmonalen oder hepatischen Fernmetastasierung die Durchführung eines Röntgen-Thorax und einer Abdomensonographie angezeigt, die ggf. mittels einer Computertomographie ergänzt werden müssen [19].

1.5 Allgemeine Therapieprinzipien bei Kopf-Hals-Tumoren

Die Eckpfeiler der kurativen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren bilden Operation und Strahlentherapie. Die Behandlung bösartiger Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich richtet sich nach dem Ausbreitungsstadium gemäß der TNM-Klassifikation, der Lokalisation, den daraus abgeleiteten Stadien der UICC sowie dem Allgemeinzustand des Patienten.

Bei Tumoren im frühen Stadium (T1–2 N0–1: lokalisierter Primärtumor, lokoregionäre, resektable Halslymphknoten und ggf. resektable Fernmetastasen) wird eine monomodale Therapie angestrebt. Hier kann entweder durch Operation oder durch Strahlentherapie kurativ behandelt werden. Im europäischen Raum wird die primäre operative Therapie unter Berücksichtigung von patientenassoziierten Faktoren wie Alter, Narkosefähigkeit oder funktionell-ästhetischen Aspekten präferiert [15, 20]. Bei der Behandlung fortgeschrittener HNO-Tumoren (T3/4 N2/3) ist in vielen Fällen keine R0/R1-Resektion ohne funktionelle Defizite zu erreichen. Für diese Patienten stehen verschiedene multimodale Therapien zur Verfügung, bei denen die Radiotherapie und die Chemotherapie eine wichtige Rolle spielen. Zu diesen Behandlungskonzepten gehören die Operation gefolgt von

adjuvanter Radio(chemo)therapie, die definitive simultane Radiochemotherapie, die Gabe von EGFR-Antagonisten (Epidermal Growth Factor Rezeptor) mit Radio(chemo)therapie sowie die Induktionstherapie mit Radio(chemo)therapie oder ggf. eine Salvageoperation.

Im Falle einer primären Operation wird häufig auch eine Chirurgie der Lymphabflüsse notwendig. Diese wird als radikale Neck-Dissektion, als erweiterte radikale Neck-Dissektion, als modifiziert radikale Neck-Dissektion oder als selektive Neck-Dissektion durchgeführt [21, 22].

Die Indikation zur radikalen Neck-Dissektion ist der Behandlung bei N3-Metastasierung und der die nichtlymphatischen Strukturen infiltrierenden Metastasen vorbehalten. Sie bedeutet die vollständige Entfernung der Lymphknoten der Level I-V inklusive N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus.

Müssen zusätzlich zu bereits durch radikale Neck-Dissektion entfernten Strukturen weitere nichtlymphatische Strukturen (z. B. A. carotis externa, N. hypoglossus) reseziert werden, spricht man von einer erweiterten radikalen Neck-Dissektion. Die Indikation zur modifiziert radikalen Neck-Dissektion wird bei Verdacht auf das Vorliegen einer uni- bzw. bilateralen Metastasierung gestellt. Hier werden ebenfalls die Lymphknotenlevel I-V ausgeräumt, jedoch eine oder mehrere der nichtlymphatischen Strukturen (N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus) belassen.

Bei der selektiven Neck-Dissektion werden die ein Karzinom im Bereich der oberen Luft- und Speisewege hauptsächlich drainierenden Lymphknotenlevel unter Schonung aller 3 nicht lymphatischen Strukturen reseziert. Sie kann im klinischen Stadium cN0 mit dem Ziel eines operativen Stagings erfolgen, wird hier aber im Wesentlichen kurativ mit definitiver Intention durchgeführt [23].

1.5.1 Die Rolle der Strahlen- und Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten kurativen Therapie

Trotz der Entwicklung neuer diagnostischer und behandlingstechnischer Möglichkeiten gestaltet sich die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren weiterhin schwierig. In vielen Fällen werden die Tumoren in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine kombinierte The-

rapie angezeigt ist. Die chirurgische Therapie bildet die Hauptstütze in der Behandlungsstrategie. Inoperablen Patienten bleibt in erster Linie die Strahlentherapie vorbehalten, die beispielsweise dort zum Einsatz kommt, wo ein Funktionserhalt obligatorisch ist, als adjuvante Behandlung bei lokal oder regional fortgeschrittener Erkrankung und/oder bei Nachweis pathologischer nachteiliger Kriterien. Wichtige Kriterien dieser Art sind, als prädiktive histopathologische Faktoren für das Auftreten eines lokalen Rezidives, die inkomplette Tumorresektion, Resektatränder < 5 mm, ein die Lymphknotenkapsel überschreitendes Tumorwachstum, die Invasion des Weichgewebes des Halses, die perineurale und hämangiöse Invasion und nicht zuletzt der Befall lokoregionärer Lymphknoten [24]. Bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko durch entsprechende Tumorlokalisierung, z. B. im Bereich des vorderen Mundbodens oder des Zungenrandes (< 5 mm), kann eine adjuvante Therapie auch bei Patienten in früheren Stadien indiziert sein [25, 26]. Eine adjuvante Bestrahlung sollte im UICC-Stadium III und IV standardmäßig erfolgen. Bei Hochrisikopatienten ($pT3-4$ und/oder $\geq pN2$, L1, V1) sind die Ergebnisse nach Operation und alleiniger adjuvanter Radiotherapie nicht zufriedenstellend. Cooper et al. berichten bei diesen Patienten 5 Jahre nach der Therapie eine Lokalrezidivrate von 27–61 %, eine Fernmetastasierungsrate von 18–23 % und ein 5-Jahres-Überleben bis 34 % [27]. Drei große multizentrische randomisierte prospektive Phase-III-Studien beschreiben den Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Risikofaktoren wie in Tabelle 2 aufgeführt [28-31].

Tabelle 2: Phase-III-Studien zum Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie

Studie	Patienten (n)	primäre Therapie	adjuvante Therapie	Toxizität Grad 3/4	Erhöhung der LCR	Verbesserung des OS
EORTC22931 (Bernier et al. 2004)	334 (167/167)	Operation	RCHT (Cis.)vs. RT	akut: 41 % vs. 21 % chronisch: kein Unterschied	ja 82 % vs. 69 % (5 Jahre) p = 0,007	ja HR: 0,7/p = 0,02 PFS: ja HR: 0,75/p = 0,04
RTOG 9501 (Cooper et al. 2004)	416 (206/210)	Operation	RCHT (Cis.)vs. RT	akut: 77 % vs. 34 % chronisch: kein Unterschied	ja 82 % vs. 72 % (2 Jahre) p = 0,01	nein HR: 0,84/p = 0,19 DFS: ja HR: 0,78/p = 0,04
ARO 96-3 (Fietkau et al. 2006)	440 (226/214)	Operation	RCHT (Cis/5-FU) vs. RT	akut: 25 % vs. 13 % chronisch: keine Angaben	ja 89 % vs 72 % (5 Jahre) p = 0,0026	nein 58 % vs. 49 % PFS: ja 62 % vs. 50 %

ARO = Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie; Cis = Cisplatin; DFS = krankheitsfreies Überleben; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 5-FU = 5-Fluoruracil; HR = Hazard-Ratio; LCR = Rate der lokoregionären Tumorkontrolle; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben; RT = Radiotherapie; RCHT = Radiochemotherapie; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group

1.5.2 Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) in der Behandlung von Kopf-Halstumoren

Gerade im Kopf-Halsbereich ist durch die sehr enge Lagebeziehung des Zielvolumens zu angrenzenden Risikoorganen, wie z. B. Speicheldrüsen, Spinalkanal, Sehnerven, Kehlkopf oder auch Innen- und Mittelohr, bei einer Radiotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen. Eine optimale Dosisverteilung wird zudem erschwert durch die primäre Tumorausdehnung, nachteilige pathologische Merkmale, eine veränderte Anatomie mit veränderten Kompartimenten und eine mögliche aberrante lymphatische Tumorausbreitung.

IMRT

Die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine spezielle Technik der Strahlentherapie. Diese ermöglicht als Weiterentwicklung der konformalen 3-dimensionalen Radiotherapie die Bestrahlung besonders unregelmäßig geformter Zielvolumina. Sie erlaubt steile Dosisgradienten zu angrenzenden Risikoorganen in unmittelbarer Nachbarschaft. So kann z. B. eine Dosisescalation im Zentrum eines Zielvolumens erreicht werden, während das umgebende Gewebe geschont wird. Die Strahlentherapie im Hals-Nasen-Ohrenbereich beinhaltet typischerweise oft die Verabreichung einer hohen Dosis an den bilateralen

Speicheldrüsen. In den meisten Fällen verursacht dies eine deutliche Verringerung des Speichelflusses und eine permanente Xerostomie. In früheren Studien wurde die Xerostomie als späte Nebenwirkung der Bestrahlung und als Hauptursache für eine verminderte Lebensqualität beschrieben [32, 33]. Eisbruch et al. stellten zudem fest, dass ab einer medianen Dosis von 26 Gy mit einem irreversiblen Funktionsverlust der Parotiden gerechnet werden muss. Bei einer Dosisapplikation unterhalb dieser Schwelle zeigten die Drüsen eine funktionale Erholung im Laufe der Zeit [34, 35]. Die IMRT stellt eine Methode dar, bei der neben der Feldgröße auch die Intensität der Strahlen im Feld bzw. Zielvolumen gesteuert werden kann. Diese kann entweder durch sich während der Bestrahlung bewegend Multileafkollimatoren (MLC) oder durch Unterbrechung des Strahls mit anschließender Leafbewegung („Step and shoot“-IMRT) geschehen. Eine typische Kopf-Hals-IMRT-Bestrahlung erfolgt über etwa 5–9 Felder, um eine möglichst homogene Dosis zu erreichen, die dem Planungszielvolumen (PTV) angeformt wird und somit eine höhere Konformität erreicht. Dadurch können komplexere, unregelmäßige Volumina und konkave Strukturen besser erfasst und Risikoorgane besser geschont werden [36, 37].

IMRT mit simultan integriertem Boost (SIB-IMRT)

Im Gegensatz zur IMRT mit sequentiellem Boost erfolgt die IMRT mit simultan integriertem Boost als Bestrahlung in einem Plan. Die Abgabe unterschiedlicher Bestrahlungsdosen in zwei unterschiedliche Zielvolumina erfolgt innerhalb einer einzigen Fraktion. Infolgedessen kann die Fraktionsdosis im Boostvolumen, dem simultan integrierten Boost, erhöht werden, während niedrigere Dosen im Planungszielvolumen appliziert werden können [36]. So wird es möglich, die Dosis pro Fraktion so zuzuschneiden, dass Hochrisiko- bzw. Niedrigrisiko-Volumina ohne Überschreitung der Normalgewebs-Toleranzen berücksichtigt werden [38] und sich in der Folge die Gesamtbehandlungszeit reduziert.

1.5.3 Erfassung akuter und chronischer Nebenwirkungen

Um neue Therapiekonzepte in der Krebstherapie mit etablierten Standardtherapien vergleichen zu können, ist es notwendig, Therapieergebnisse hinsichtlich des Tumoransprechens und der Folgeschäden nach international verbindlichen Kriterien zu dokumentieren. In der Strahlentherapie werden nach dem zeitlichen Verlauf zwei Arten der Gewebereaktion unterschieden: Tritt sie spätestens 90 Tage nach Therapiebeginn auf, so

spricht man von einer akuten Reaktion. Chronische Gewebereaktionen manifestieren sich erst nach dem 90. Tag nach Therapiebeginn [39].

Akute Strahlenreaktionen treten typischerweise an rasch proliferierendem Gewebe mit permanentem Zellumsatz auf (z. B. Epithel der Haut und Schleimhaut, Knochenmark) und heilen nach der Therapiebeendigung wieder ab. Chronische strahleninduzierte Effekte werden am Organparenchym, Bindegewebe oder Kapillarsystem beobachtet. Diese Späteffekte zeigen sich oft progredient und sind irreversibel [40].

Für die Erfassung akuter Nebenwirkungen existieren grundsätzlich drei bedeutende Dokumentationskonzepte.

1. WHO-Klassifikation

Diese war ursprünglich auf Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen zugeschnitten und erlaubt keine Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Therapiefolgen (World Health Organization: WHO Handbook for reporting results of cancer treatment; World Health Organization Offset Publication No. 48, Geneva, 1979).

2. CTC-Dokumentationssystematik („Common Toxicity Criteria“)

Diese Kriterien wurden vom National Cancer Institute entwickelt und dienen der Erfassung von akuten Nebenwirkungen. Sie modifizieren und erweitern die Systematik der Weltgesundheitsorganisation. Die CTC-Systematik setzt sich aus 12 Haupt- und mehreren organspezifischen Nebenkriterien zusammen, mit denen die meisten Akutreaktionen nach Chemotherapie und Radiotherapie erfasst werden können. Die CTC-Kriterien wurden wiederholt korrigiert und ergänzt und haben die WHO-Kriterien weitgehend ersetzt.

3. RTOG/EORTC-Klassifikation

Im Rahmen von multizentrischen Therapiestudien, die seit Ende der 70er von der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) durchgeführt worden sind, wurden zwei Systeme zur Klassifikation von radioonkologischen Nebenwirkungen eingesetzt. Dabei war eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen akuten/subakuten Nebenwirkungen und chronischen Nebenwirkungen bzw. chronischen Langzeitfolgen der Therapie vorgesehen [41, 42].

Bei den chronischen Nebenwirkungen sind zum einen die RTOG/EORTC-Klassifikation sowie die LENT/SOMA-Klassifikation hervorzuheben. Bei letzterer handelt sich um eine erweiterte interdisziplinäre Systematik zur Dokumentation später Strahlenfolgen am Normalgewebe (LENT: Late Effects Normal Tissue). Dabei werden vier Schweregrade und Kategorien unterschieden. Die Kategorien setzen sich aus den SOMA-Kriterien zusammen:

- S: subjektive (patientenbezogene) Kriterien,
- O: objektive (untersucherbezogene) Kriterien,
- M: Maßnahmen zur Therapie der Nebenwirkungen,
- A: Analyse- bzw. Diagnoseverfahren zur Validierung der Nebenwirkungen.

Die LENT/SOMA-Klassifikation wurde 1993 von den RTOG/EORTC-Arbeitsgruppen definiert. Bei dieser Klassifikation werden alle durch onkologische Maßnahmen (Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie, Kombinationstherapie) ausgelösten Spätfolgen berücksichtigt [43].

Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Dokumentationssystemen von Strahleneffekten ist relativ gering, was beim Vergleich von Studien berücksichtigt werden sollte.

2 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Evaluation therapieassoziierter Akut- und Spättoxizitäten nach CTCAE v.2.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 2.0) bei adjuvanter intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT-Technik) von malignen Tumoren im HNO-Bereich. Es wurde untersucht, ob die Gabe einer simultanen Chemotherapie einen Einfluss auf die Ausprägung der erfassten Akut- bzw. Spättoxizitäten hatte. Sekundär wurden das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle ermittelt und hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren betrachtet und bewertet. Es erfolgte ein Vergleich der hier erhobenen Daten zur verfügbaren Literatur.

2.1 Ethik- und Tierversuchsvotum

Grundsätzlich gilt bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen, dass keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission nach geltendem Recht erforderlich ist. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen bestehen keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten für den Zeitraum von 04/2007 – 07/2016.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für die Erhebung wurden 118 Patienten retrospektiv einbezogen, welche sich im Zeitraum von April 2007 bis Oktober 2010 an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten bzw. an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aufgrund eines malignen Tumors im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich einer kurativ intendierten Operation unterzogen. Obligat war die anschließende adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Das Datenmaterial dieser retrospektiven Analyse wurde aus archivierten Krankenakten sowie aus Untersuchungsergebnissen des Krankenhausinformationssystems der Universitätsklinik Würzburg erhoben. Telefonische Kontaktaufnahmen mit den Patienten selbst sowie mit den jeweiligen weiterbehandelnden Ärzten dienten der Evaluation des Gesundheitszustandes der Patienten sowie der Information über einen eventuell erfolgten Krankheitsprogress. Bei fehlender Kontaktmöglichkeit wurden die entsprechenden Standesämter dafür per Post angeschrieben.

Es wurden klinische Angaben zur Tumorlokalisierung und -ausbreitung, zur Operation und zu histopathologischen Befunden erfasst, des Weiteren zum Diagnosezeitpunkt, Therapiekonzept und Therapieablauf. Es erfolgte eine Erhebung und Dokumentation der Akut- und Langzeittoxizität sowie die Erfassung des Auftretens von Rezidiven, Fernmetastasen und Zweittumoren.

Um die Ausdehnung des Tumors und das Ausmaß des Lymphknotenbefalls so exakt wie möglich zu bestimmen, wurden präoperative Computertomographie- sowie Kernspintomographie-Bilder analysiert und die Tumorausdehnung ermittelt.

Überlebensdaten wurden ergänzend durch Meldeauskünfte bei Einwohnermeldeämtern erfasst und aktualisiert.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv umfasste 118 Patienten: 39 Frauen (33,1 %) und 79 Männer (66,9 %). Zum Zeitpunkt der histologischen Diagnosesicherung betrug das Alter des jüngsten Patienten 22 Jahre und des ältesten Patienten 92 Jahre (Median 58 Jahre). Bei

den Frauen reichte die Altersspanne von 25 Jahren bis 81 Jahren, bei den Männern von 22 Jahren bis 92 Jahren.

3.1.2 Tumorlokalisierung und Histologie

Die genaue Verteilung der Tumorlokalisierung und Histologie ist in Tabelle 3 zusammengestellt. In die Auswertung der vorliegenden adjuvant behandelten Patientenklientel gingen neben Tumoren des Hals-Nasen-Ohrenbereiches unter anderem auch Plattenepithelkarzinome des Lippen- und Mundhöhlenbereiches ein.

Bei der Beurteilung des Differenzierungsgrades wurden bei 69 Patienten (58,4 %) mäßig differenzierte Karzinome (G2) dokumentiert, bei 35 Patienten (29,6 %) fanden sich schlecht differenzierte Karzinome (G3), bei 9 Patienten (7,6 %) gut differenzierte Karzinome. Bei 3 Patienten (2,5 %) fehlte die Angabe zum Differenzierungsgrad im histopathologischen Befund.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde bei 33 Patienten (28 %), eine Hämangiosis carcinomatosa bei 14 Patienten (11,9 %), eine perinodale Infiltration bei 6 Patienten (5,1 %) und eine Perineuralscheideninfiltration bei 13 Patienten (11 %) beschrieben. Fehlende Angaben zu mikroskopischer Gefäß- und perineuraler Invasion und zu Lymphknotenkapseldurchbruch wurden jeweils als nicht invadiert bewertet.

Bei 8 Patienten (6,7 %) wurde entweder bildgebend oder vom Operateur eine Schädelbasisinfiltration diagnostiziert.

Tabelle 3: Tumorlokalisation und Histologie

<i>Tumorlokalisation</i>	<i>Patientenzahl</i>	<i>Prozent</i>
Lippe/Mundhöhlenbereich:	51	43,2
Lippenbereich	1	0,8
Wange, bukkale Mukosa	5	4,2
Alveolarkamm/harter Gaumen	18	15,5
Zunge, vordere zwei Drittel	15	12,7
Mundboden	12	10,2
Oropharynx/Zungengrund/Tonsille/Weicher Gaumen	18	15,2
Hypopharynx/Sinus piriformis/Rachenhinterwand	11	9,3
Larynx	11	9,3
NNH/Nase	14	11,8
UPT (zervikal)	3	2,5
Basaliom (biorbital)	1	0,84
Kopfhaut	2	1,69
Gehörgang	1	0,84
Speicheldrüsen	6	5,0
<i>Histologie</i>		
Plattenepithelkarzinome	101	85,5
adenoid-zystische Karzinome	5	4,23
lymphoepitheliale Karzinome	2	1,69
andere:	10	8,47
Merkelzell-Karzinom	1	0,8
Adenokarzinome	2	1,6
Mucoepidermoid-Karzinome	3	2,5
adenosquamöse Karzinome	2	1,6
Basaliom	1	0,8
wenig differenziertes Karzinom	1	0,8

(NNH = Nasennebenhöhle; UPT = unbekannter Primärtumor)

Ein Lymphknotenbefall zeigte sich am häufigsten im Bereich der jugulären Lymphknotengruppe (76 Patienten, 64,4 %). Hier ergab sich der größte Anteil in der kranialen jugulären Gruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit betroffener Lymphknotengruppen

Lymphknotengruppe	Anzahl n (%)
submentale	2 (1,7)
submandibuläre	24 (20,3)
kranial juguläre	41 (34,7)
mittlere juguläre	28 (23,7)
kaudal juguläre	7 (5,9)
kranial spinalakzessorische	1 (0,8)
mittlere spinalakzessorische	2 (1,7)
kaudal spinalakzessorisch	0 (0)
retropharyngeale	0 (0)
jugulär anteriore	1 (0,8)

3.1.3 Bestimmung von Tumorvolumina

Um die Ausdehnungen von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen zu ermitteln und sie den zervikalen Lymphknotenregionen zuzuordnen, wurden präoperativ angefertigte computertomographische wie auch kernspintomographische Bilder analysiert. Die Berechnung bzw. Abschätzung der Tumorvolumina erfolgte mittels des geometrischen Modells des Rotationsellipsoids:

$$1/6\pi \times a \times b \times c = \text{Volumen in cm}^3$$

Die Werte der Variablen a, b und c entsprachen dem Maß der jeweiligen Tumurlänge (a), Tumorbreite (b) und Tumortiefe (c).

Bei fehlender Darstellung des Tumorgeschehens in der vorliegenden präoperativen Bildgebung wurden Ausdehnungsangaben der pathohistologischen Befunde zur Abschätzung der Tumorvolumina hinzugezogen. Die Primärtumorvolumina lagen in einem Bereich von 0,1 bis 401,4 ml. Die Lymphknotenvolumen schwankten zwischen 0,1 und 92,25 ml und die Gesamttumorvolumina (Primärtumorvolumen und Lymphknotenvolumen) zwischen 0,1 und 409,57 ml.

3.1.4 Stadieneinteilung

Die Verteilung der T- und N-Stadien zeigt Tabelle 5. Die Verteilung der UICC-Stadien ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Häufigkeiten der T- und N-Stadien

	pN0(%)	pN1(%)	pN2(%)	pN2a(%)	pN2b(%)	pN2c(%)	Summe(%)
pT1(%)	12 (10,2)	3 (2,5)	1 (0,8)	5 (4,2)	5 (4,2)	2 (1,7)	28 (23,7)
pT2(%)	21 (17,8)	5 (4,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	9 (7,6)	2 (1,7)	38 (32,2)
pT3(%)	7 (5,9)	4 (3,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	5 (4,2)	4 (3,4)	21 (17,8)
pT4(%)	13 (11,0)	4 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,2)	4 (3,4)	26 (22,0)
pTx(%)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,4)	0 (0,0)	5 (4,2)
Summe(%)	54 (45,7)	16 (13,6)	2 (1,7)	6 (5,1)	28 (23,7)	12 (10,2)	118 (100)

Tabelle 6: Verteilung der UICC-Stadien

UICC-Stadium	%
I (n = 12)	10,2
II (n = 21)	17,8
III (n = 19)	16,1
IV (n = 66)	55,9

3.1.5 Patientencharakteristika nach Therapie-Gruppe

In der folgenden Tabelle 7 ist die Verteilung des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zu einer adjuvanten Radiochemotherapie aufgeführt. Es bestand ein signifikantes Ungleichgewicht in Bezug auf Nodal-Status, UICC-Stadium und Alter.

Tabelle 7: Patientencharakteristika nach Therapiegruppe

Patienten	ohne CHT	mit CHT	p-Wert (statistischer Test)
Anzahl	63	55	
Alter (Mittelwert \pm SD)	62,4 \pm 13,5	56,6 \pm 10,3	p = 0,01 (t-test)
T-Stadium			p = 0,5 (Fisher's exact test)
Tx	3	2	
T1	17	11	
T2	22	16	
T3	11	10	
T4	10	16	
N-Stadium			p < 0,001 (Fisher's exact test)
N0	47	7	
N1	6	10	
N2a	1	7	
N2b	7	21	
N2c	2	10	
Tumorstadium (UICC)			p < 0,001 (Fisher's exact Test)
x	1	0	
I	11	1	
II	21	0	
III	11	8	
IVa	19	45	
IVb	0	1	

3.2 Behandlungsmethoden

3.2.1 Operation

Alle Patienten wurden vor Einleitung der Radio- bzw. Radiochemotherapie operativ behandelt. Die Art der Operation war abhängig vom Ausmaß der Tumorerkrankung, den Begleiterkrankungen sowie vom Patienten- und Chirurgenentscheid. Die chirurgischen Behandlungsmethoden bestanden im Wesentlichen aus konventioneller Chirurgie (Tumorsektionen ohne bzw. mit Defektdeckung und Lappenplastik, Glossektomien, Hemiglossektomien, totale Laryngektomien, Hemilaryngektomien) und Laserchirurgie. Bei großen Tumoren erfolgten plastische Rekonstruktionen mit freien Lappenplastiken (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Operationsmethoden

Operationsmethode	Patienten	%
Tumorresektion ohne Defektdeckung/Lappenplastik	67	56,8 %
Tumorresektion mit Defektdeckung/Lappenplastik	19	16,1 %
Laserresektion	13	11 %
Hemiglossektomie	9	7,6 %
Hemilaryngektomie	4	3,4 %
totale Laryngektomie	3	2,5 %
Glossektomie	3	2,5 %

Entscheidung in Bezug auf die Wahl der Halslymphknotendissektion für die klinische N0-Situation wurde im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen getroffen. Eine Neck-Dissektion erhielten insgesamt 104 Patienten (88,1 %): bei 31 Patienten (26,3 %) einseitig, bei 73 Patienten (61,9 %) beidseits. Bei 14 (11,9 %) Patienten wurde keine Halslymphknoten-Dissektion durchgeführt.

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der einzelnen Resektionsstatus in Abhängigkeit vom T-Stadium.

Tabelle 9: Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit vom T-Stadium

	pT1	pT2	pT3	pT4	pTx
R0	n = 14	n = 17	n = 7	n = 13	n = 3
R1	n = 11	n = 13	n = 7	n = 8	n = 2
R2	n = 0	n = 0	n = 1	n = 2	n = 0
R < 3mm	n = 3	n = 8	n = 6	n = 1	n = 0
RX	n = 0	n = 0	n = 0	n = 2	n = 0
Summe	n = 28	n = 38	n = 21	n = 26	n = 5

An den pathohistologischen Präparaten von Primärtumor und Neck-Dissektion wurde durch Ausmessung des Abstandes des Tumors zum Resektatrand der Status bezüglich residueller Tumoranteile bestimmt: Ein R0-Status (kein Tumor am Resektatrand) fand sich bei 53 Patienten (44,9 %). Bei 42 Patienten (35,6 %) zeigte sich ein R1-Status (makroskopischer Tumor entfernt, mikroskopische Tumoranteile am Resektatrand), bei 3 Patienten (2,5 %) wurde ein R2-Status (makroskopisch sichtbare Tumoranteile konnten

nicht reseziert werden) dokumentiert und bei 18 Patienten (15,3 %) wurde ein Resektatrand „knapp in sano“ beschrieben (d. h. freier RR < 3 mm). Bei 2 Patienten (1,7 %) fehlte die Angabe zum Resektionsstatus (Rx).

3.2.2 Radiotherapie

Nach Abschluss der operativen Therapie wurde die Radiotherapie nach einem Zeitraum von median 37 (8–98) Tagen begonnen. Voraussetzung dafür war die individuelle Aufklärung des Patienten über Ablauf und Nebenwirkungen der geplanten Therapie und die Einholung eines schriftlichen Einverständnisses. Die Dauer der Radiotherapie erstreckte sich median auf 42 (33–61) Tage. Alle Patienten wurden vor Radiotherapiebeginn zahnärztlich untersucht. Waren Zahnextraktionen angezeigt, so wurden diese mindestens 10 Tage vor dem geplanten Radiotherapiebeginn durchgeführt.

Konturierung und Bestrahlungsplanung

Die Basis für die Bestrahlungsplanung bildete eine Computertomographie (CT), in deren Rahmen zunächst die reproduzierbare Lage des Patienten festgelegt wurde: Rückenlagerung mit definierter Kopfhaltung in einer Nackenschale und Kopffixierung durch ein thermoplastisches Maskensystem. Auf dieses wurden die Durchstoßpunkte der Koordinatenachsen des Referenzpunktes mit Hilfe von Raumlasern markiert. Die computertomographische Schnittführung wurde jeweils von der Scheitelregion bis zur Carina tracheale in einem Schichtabstand von 5 mm durchgeführt. Aus den gewonnenen CT-Schichten wurde ein dreidimensionales Patientenmodell im klinikeigenem Planungssystem (Pinnacle 3 PHILIPS) erstellt. In den CT-Schnitten des jeweiligen Bestrahlungsplanungs-CT wurden die zu behandelnden Zielvolumina definiert:

Das Planungszielvolumen (PTV = Planning Target Volume) umfasste die präoperativ tumortragenden anatomischen Kompartimente und die kompartimentspezifischen Lymphabflusswege. Das Boostvolumen enthielt das Bett des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen. Dem angenommenen Risiko der Tumorausbreitung entsprechend, verwendeten wir wahlweise und hohe Dosisniveaus, die durch die Planungs- und Boost-Zielvolumen abgedeckt wurden. Damit beinhaltete das Zielvolumen 1. Ordnung (Boostvolumen) das Tumorbett mit Erfassung der Resektatränder (R1/R2 bzw. Resektatrand „knapp in sano“ (RR < 3 mm)) mit 1 cm Sicherheitssaum. In Einzeldosen von 2,2 Gy applizierten wir hier mittels eines simultan integrierten Boostes (SIB) eine Gesamtdosis von

66 Gy in 30 Fraktionen. Die Dosisverschreibung erfolgte jeweils auf die 95%-Isodose, d. h. in 95 % des Boostvolumens wurde eine Dosis von 66 Gy erreicht bzw. überschritten. Das Zielvolumen 2. Ordnung (Planungszielvolumen) umfasste zusätzlich zum Boostvolumen das Gebiet mit möglicher Tumorausbreitung, in der Regel den Bereich der Neck-Dissektion und der potentiell befallenen, gegebenenfalls nicht operierten regionären Lymphabflussgebiete. In Einzeldosen von 2,0 Gy kam hier eine Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen zur Anwendung. Auch hier erfolgte die Dosisverschreibung auf D95 (in 95 % des Boostvolumens wird eine Dosis von 60 Gy erreicht bzw. überschritten). Die 95%-Isodose sollte das jeweilige Zielgebiet umfolgend umschließen. Zur Berücksichtigung der Dosisbelastung der Risikoorgane im Rahmen der Bestrahlungsplanung wurden diese konturiert. Tabelle 10 zeigt eine Übersicht zu den Gesamtdosisvorgaben der Klinik für Strahlentherapie, welche bei der Bestrahlungsplanung beachtet wurden.

Tabelle 10: Vorgaben maximaler Dosisbelastung von Risikoorganen im HNO-Bereich

Risikoorgan	maximale Dosisbelastung (Gy)
Spinalkanal	40– 45
Medulla oblongata	< 45
Parotis links	< 20 Gy (D ₆₆); < 26 Gy (D _{Mittelwert})
Parotis rechts	< 20 Gy (D ₆₆); < 26 Gy (D _{Mittelwert})
Larynx	< 45
Mandibula	< 60, v. a. bei ZV-Ausdehnung bis Schädelbasis
Chiasma	< 50
N. opticus	< 50
Augenlinsen	< 9
Innenohr rechts	< 30
Innenohr links	< 30
Kleinhirn	< 50
Hypophyse	< 50

Radiotherapietechnik

Beim vorliegenden Patientengut kam ausschließlich die Intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (IMRT-SIB) zur Anwendung. Die physikalische Planung der IMRT erfolgte mittels inverser Bestrahlungsplanung. Anhand der CT-Schichten

im Bestrahlungsplanungssystem wurden die Koordinaten des Isozentrums nach der Positionierung und Koordinatenfestlegung des Referenzpunktes definiert. Dieser Punkt repräsentiert die etwaige Mitte des Planungszielvolumens. Die Anzahl und Einstrahlrichtungen der Felder wurden vorgegeben. Die Planung erfolgte in der Regel mittels Photonenstrahlenfeldern über 9 Einstrahlrichtungen (jeweils um 40 Grad versetzt). Die verwendete Energie betrug 6 MV. Anschließend erfolgte die Eingabe der Dosisgrenzen für das PTV (Planning Target Volume), das Boostvolumen sowie für zu schonende Risikoorgane.

Aus diesen Vorgaben wurden durch das Planungssystem kollimierte Felder mit partieller Ausblendung gesunder Gewebe und Risikoorgane durch Multileafkollimatoren errechnet: Bei einer Überschneidung der Risikoorgan- und Zielvolumenkonturen wurden Differenzvolumina ergänzt, um die einzelnen Volumina (Zielvolumina, Risikoorgane und Überlappungsbereiche) dosimetrisch separat berücksichtigen zu können. Im Anschluss an die Festlegung der Dosisvorgaben im Planungssystem erfolgte im IMRT-Modul die Vorgabe der Einstrahlrichtung und technischen Parameter (Anzahl der Segmente, Segmentflächen, Anzahl der minimalen Monitoreinheiten). An die erste Berechnung des Bestrahlungsplans und die Beurteilung der Dosisverteilung im Dosis-Volumen-Histogramm und im 3D-Patientenmodell schloss sich, gegebenenfalls, eine weitere Optimierung unter Modifikation der Vorgaben an. Dabei wurden Abweichungen des errechneten Plans von den Vorgaben vom Planungssystem errechnet und minimiert. Nach der Beurteilung des Plans im Verhältnis zu den Planungsvorgaben in der ärztlichen Morgenbesprechung und erst nach seiner Akzeptanz erfolgte die Übertragung in das Verifikationssystem (Mosaik). Im Rahmen der Qualitätskontrolle wurde zunächst der Plan auf ein Phantom abgestrahlt und die Dosiswerte und Dosisverteilung kontrolliert. Wurden die Interventionsschwellen eingehalten, erfolgte die endgültige Planfreigabe. Bei der anschließenden Ersteinstellung des Patienten am Bestrahlungsgerät wurde der Zielpunkt im Patienten durch die Beurteilung von Verifikationsaufnahmen überprüft.

Dosiskonzept

Bei 109 (92,4 %) Patienten erfolgte die Applikation der IMRT im zweistufigen Dosiskonzept (60 Gy/66 Gy). Vier (3,4 %) dieser Patienten erhielten einen simultan integrierten Boost bis zur Gesamtdosis von 68 Gy. Bei 9 (7,6 %) Patienten erfolgte die intensitätsmodulierte Radiotherapie ohne simultan integrierten Boost im einstufigen Dosiskonzept ($D_{\text{Mittelwert}} = 60 \text{ Gy}$).

Bei hautnahe Tumor- bzw. Lymphknotenbefall wurde gewebeäquivalentes Bolusmaterial auf die Haut im Bestrahlungsfeld aufgelegt, sowohl im Rahmen der Bestrahlungsplanung als auch bei der späteren Bestrahlung, um oberflächennah eine Unterdosierung aufgrund des Aufbaueffektes zu vermeiden. Die Dicke des Bolus betrug jeweils 5 mm.

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht von Mittelwerten der erfassten Dosis-Volumen-Parameter bezüglich des Planungszielvolumens (PTV) und des Boostvolumens (Boost) für die klinisch applizierten Pläne.

Tabelle 11: Dosis-Volumen-Parameter (Mittelwerte)

Dosis-Volumen-Parameter (Mittelwert)	
Volumen PTV (ml) \pm SD	677,1 \pm 3,6
Volumen Boost (ml) \pm SD	238,15 \pm 2,0
Volumen PTV-Boost (ml) \pm SD	421,52 \pm 3,2
Dosis Boost (Gy)	68,14
Dosis PTV-Boost (Gy)	62,48
D95 PTV (Gy)	59,17
D95 Boost (Gy)	64,73
Volumen Parotis rechts/links (ml)	27,15/27,14
Dosis Parotis rechts/links (Gy)	27,43/31,44
V 20 Parotis rechts/links (%)	56,41/59,64
Dosis Spinalkanal (Gy)	23,8
Dosis Mandibula (Gy)	45,1
Dosis Larynx (Gy)	45,78
Dosis Hirnstamm (Gy)	17,95

SD = Standardabweichung

3.2.3 Chemotherapie

Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium III und IV (55 Patienten (46,6 %)) wurden risikoadaptiert simultan mit einer Chemotherapie behandelt. Bei 63 Patienten (53,4 %) erfolgte eine alleinige adjuvante Radiotherapie. Die Chemotherapie wurde nach unterschiedlichen Therapiekonzepten durchgeführt, jeweils abhängig vom histopathologischen Befund, von der Nieren- und Leberfunktion, vom Blutbild sowie dem Allgemeinzustand. Am häufigsten wurden cisplatinhaltige Schemata appliziert.

31 Patienten (26,3 %) erhielten eine Monotherapie mit Cisplatin einmal pro Woche, jeweils 40 mg/qm KOF; dabei erhielten 22 Patienten (18,6 %) insgesamt 4 Zyklen, 6 Patienten (5,0 %) 3 Zyklen und 3 Patienten (2,5 %) 2 Zyklen. 13 Patienten (11,8 %) wurde Cisplatin jeweils in Bestrahlungswoche 1 und 5 in einer Dosierung von 20 mg/qm KOF d1-5 appliziert.

Bei 11 Patienten wurden abweichende Schemata appliziert; hier kamen alternativ 5-FU, Mitomycin, aber auch Carboplatin, Docetaxel und Cetuximab zur Anwendung. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Übersicht verabreichter Chemotherapieschemata

Schema	Anzahl der Patienten	Anzahl der simultanen Zyklen
Cisplatin mono (40 mg/m ² weekly)	n = 31	2 - 4
Cisplatin d1-5/Wo1+5 (20 mg/m ²)	n = 13	2
Cisplatin/Cetuximab d1-5/Wo1-5 (20 mg/m ²)	n = 6	2
Docetaxel/Cisplatin/5-Fluoruracil	n = 1	2
Mitomycin/5-Fluoruracil Wo1+5	n = 1	2
Carboplatin/5-Fluoruracil Wo 1+5	n = 1	2
Mitomycin Wo1+5 absolut 15 mg	n = 1	2
Induktions-CHT Paclitaxel/Cisplatin	n = 1	1(Abbruch)

(d = Tag, Wo = Woche)

3.2.4 Supportiv-Therapie

Während der laufenden Radio- bzw. Radiochemotherapie wurden die Patienten ambulant, bei Bedarf auch stationär betreut. Supportive Maßnahmen umfassten zum einen Patientenaufklärung und -information zu notwendiger Mund- und Schleimhautpflege, eine Ernährungsberatung sowie Hinweise zur Hautpflege. Zum anderen unterzogen sich insgesamt 98 (83,1 %) Patienten prophylaktisch vor Beginn der Radio(chemo)therapie der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG). Diese diente der Gewährleistung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und Ernährung während des Zeitraums der stärksten Dysphagie, welche die orale Nahrungsaufnahme einschränkte oder auch verhinderte. Bei 20 Patienten (16,9 %) wurde keine PEG angelegt. Bei 10 dieser Patienten (8,5 %) befand sich der Tumorsitz im Nasen/Nasennebenhöhlen-Bereich. Die PEG-Anlage wurde unter stationären Bedingungen durchgeführt. Es folgte die Überwachung des Kostaufbaus und eine Schulung in der selbstständigen Bedienung der perkutanen

Sonde durch das pflegerische Fachpersonal mit Beratung durch ein Ernährungsteam. Die Patienten wurden während der laufenden Therapie routinemäßig tagesklinisch in der Handhabung der Haut- und Schleimhautpflege betreut. Zusätzlich zu den pflegenden und desinfizierenden Maßnahmen erfolgte, je nach Schmerzausprägung durch radiogen bedingte Dermatitis, Mukositis oder Laryngitis, eine begleitende analgetische Therapie nach dem WHO-Stufenschema.

Zusätzlich zu den erhobenen Daten wurden nicht validierte patientenbezogene Daten dokumentiert, welche nicht in die Analyse eingingen und sich im Wesentlichen auf Alkohol- und Nikotinkonsum sowie auf Medikamenteneinnahme, insbesondere Analgetika, bezogen. Des Weiteren wurden regelmäßig, v. a. bei Applikation einer simultanen Chemotherapie, Vitalparameter wie Blutdruck und Puls bestimmt und wöchentlich Gewicht sowie Laborparameter (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, C-reaktives Protein, Blutbild) bestimmt und dokumentiert. Eine Zahnsanierung vor Beginn der Radio(chemo)therapie war obligat.

3.3 Toxizitätserfassung

Zeitpunkte

Die klinische Evaluation der Nebenwirkungen wurde während der Radiotherapie bzw. simultanen Radiochemotherapie und nach deren Abschluss im Rahmen routinemäßiger ärztlicher Patientenvisiten durchgeführt und dokumentiert. Drei Zeitpunkte gingen in die Auswertungen ein:

Zeitpunkt 1: 6. Radiotherapiewoche bzw. Radiotherapieabschluss

Zeitpunkt 2: 6 Wochen nach adjuvanter Radio- bzw. Radiochemotherapie im Rahmen der ersten regulären klinischen Kontrolle

Zeitpunkt 3: 2011 wurden die noch lebenden Patienten (n = 82; 69,4 %) im Rahmen eines telefonischen Interviews zur Ermittlung des weiteren Krankheitsverlaufs und von Spätnebenwirkungen befragt. Das Follow-up der Dokumentation der Spätnebenwirkungen endete im Dezember 2011 und betrug damit im Mittel 28,7 Monate (min. 11 Monate, max. 64 Monate) nach Therapiebeginn.

Erhebung der Nebenwirkungen

Die Einstufung akuter und von Spätnebenwirkungen erfolgte anhand eines Erhebungsbogens zur Erfassung radiotherapiebedingter Toxizitäten im Kopf-Hals-Bereich. Die Erstellung dieses Erhebungsbogens erfolgte in Anlehnung an EORTC/RTOG- bzw. die CTCAE-Kriterien des National Cancer Institute Version 2.0.

Tabelle 13 zeigt die Definitionen der einzelnen Organsysteme mit entsprechenden Gradeinteilungen, nach welchen die aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert wurden (siehe Anhang).

3.4 Statistische Methoden

Die deskriptiven Auswertungen erfolgten in Form von Häufigkeitszählungen und Kreuztabellen. Die statistische Datenauswertung dieser Arbeit erfolgte am Rechenzentrum der Universität Würzburg computergestützt mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 23.

Das Gesamtüberleben wurde vom Tag des Beginns der adjuvanten Therapie bis zum Tod berechnet. Die lokoregionale Kontrolle wurde vom Beginn der adjuvanten Therapie bis zum lokalen und/oder regionalen Rezidiv berechnet. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test ausgewertet. Univariate Analysen wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Die Cox-Regressionsmethode kam bei multivariaten Analysen zur Anwendung, um die klinischen und pathologischen Faktoren zu identifizieren, die die Behandlungsergebnisse beeinflussen. Unterschiede wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert weniger als 0,05 betrug. Zur Ermittlung des Einflusses einer Chemotherapiegabe auf die erfassten Akut- bzw. Spättoxizitäten wurde mit dem χ^2 -Test gerechnet (Fischer's exact test).

4 Ergebnisse

4.1 Akut- und Spättoxizität

Alle 118 Patienten wurden hinsichtlich ihrer therapieassoziierten Nebenwirkungen analysiert. Der Follow-up-Zeitraum lag median bei 16 Monaten (Mittelwert 19,23 Monate). Bei Abschluss der Erhebung der Nebenwirkungen (03/2011) lebten noch 82 (69,5 %) Patienten.

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der ermittelten relativen Häufigkeit von Grad-3- und Grad-4-Akut- und -Spättoxizität, zugeordnet zum jeweiligen Erfassungszeitraum. In der Verteilung wurde zwischen Patienten mit alleiniger Radiotherapie und mit Radiochemotherapie differenziert.

Tabelle 13: Evaluation von Grad-3- und Grad-4-Akut- und Spättoxizität

	Grad 3		Grad 4	
	Anzahl der Patienten = n (Relative Häufigkeit in Prozent)		Anzahl der Patienten = n (Relative Häufigkeit in Prozent)	
	RT	RCHT	RT	RCHT
ECOG				
6. RT-Woche	2 (3,2)	3 (5,5)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	2 (5,1)	1 (3,8)	4 (10,3)	2 (7,7)
Haut				
6. RT-Woche	7 (11,1)	6 (10,9)	0	1 (1,8)
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0
Schleimhaut				
6. RT-Woche	27 (42,9)	34 (61,8)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0
Speicheldrüsen				
6. RT-Woche	6 (9,5)	8 (14,5)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	1 (1,6)	0	0	0
Spättoxizität	1 (2,8)	1 (4,2)	0	0
Pharynx, Ösophagus				
6. RT-Woche	10 (15,9)	26 (47,3)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	3 (4,8)	2 (3,8)	0	0
Spättoxizität	2 (5,4)	3 (12,5)	0	0

Ergebnisse

	Grad 3		Grad 4	
	Anzahl der Patienten = n (Relative Häufigkeit in Prozent)		Anzahl der Patienten = n (Relative Häufigkeit in Prozent)	
	RT	RCHT	RT	RCHT
Ernährung				
6. RT-Woche	28 (44,4)	34 (61,6)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	11 (17,7)	12 (22,6)	0	0
Spättoxizität	3 (8,1)	3 (12,5)	0	0
Larynx				
6. RT-Woche	4 (6,5)	6 (10,9)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	1 (1,6)	2 (3,8)	0	0
Spättoxizität	1 (2,8)	4 (16,7)	0	0
ZNS				
6. RT-Woche	0	0	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0
Konjunktivitis/Auge				
6. RT-Woche	0	0	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0
Ohr				
6. RT-Woche	0	2 (3,6)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	0	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0
Lymphödem				
6. RT-Woche	1 (1,6)	1 (1,8)	0	0
6 Wochen nach RT/RCHT	0	1 (1,9)	0	0
Spättoxizität	0	0	0	0

Die Abbildungen A1–A33 im Anhang stellen die Verteilung der Häufigkeiten aller Nebenwirkungsgrade sämtlicher erhobener Organsysteme zum jeweils entsprechenden Erhebungszeitpunkt graphisch dar.

Akutnebenwirkungen Grad 3 und 4

Die am häufigsten beobachtete höhergradige Frühtoxizität im vorliegenden Gesamtkollektiv war die orale Mukositis Grad 3. Bis zum Zeitpunkt des Radiotherapieabschlusses entwickelten im Gesamtkollektiv 61 Patienten eine radiogene Mukositis Grad 3 (61,8 % RCHT; 42,9 % RT), 13 Patienten eine radiogene Dermatitis Grad 3 (10,9 % RCHT; 11,1 % RT), 14 Patienten eine akute Xerostomie Grad 3 (14,5 % RCHT; 9,5 % RT), und 36 Patienten entwickelten eine Dysphagie Grad 3 (47,3 % RCHT; 15,9 % RT).

Wie in Tabelle 13 zu ersehen, wurde nur eine akute Grad-4-Nebenwirkung der bestrahlten Haut beschrieben, und zwar bei einem Patienten in der letzten Radiotherapiewoche, der eine simultane Chemotherapie (Cisplatin kumulative Dosis 200 mg) erhalten hatte. Sonst wurden keine weiteren akuten Grad-4-Toxizitäten beobachtet. Zu Zeitpunkt 2 (sechs Wochen nach dem Radiotherapieabschluss) wurden bereits deutlich weniger Grad-3-Akuttoxizitäten hinsichtlich Ernährung und Dysphagie beschrieben. Im Haut- und Schleimhautbereich waren sie gar nicht mehr dokumentiert.

Spätnebenwirkungen Grad 3 und 4

Zum Zeitpunkt der Erfassung der Spätnebenwirkungen (Last Follow-up 2011) wurde noch bei 2,8 % der Patienten (alleinige RT) bzw. bei 4,2 % der Patienten (RCHT) eine Grad-3-Xerostomie beobachtet. 5,4 % (RT) bzw. 12,5 % (RCHT) gaben eine Dysphagie Grad 3 an, 8,1 % (RT) bzw. 12,5 % (RCHT) beklagten noch Störungen der Nahrungsaufnahme Grad 3. 2,8 % (RT) bzw. 16,7 % (RCHT) boten eine Heiserkeit Grad 3. Dermatitis und Mucositis wurden als Spätfolge nicht dokumentiert.

Grad-4-Spätnebenwirkungen wurden bei 6 Patienten (7,3 %) bei der Beurteilung des Allgemeinzustandes beschrieben; davon hatten 2 Patienten eine simultane Chemotherapie erhalten, 4 Patienten gehörten in die Gruppe der alleinigen Radiotherapie. 4 dieser 6 Patienten entwickelten bis zu diesem Zeitpunkt Lokalrezidive, davon bildete ein Patient synchron pulmonale Fernmetastasen aus. Die Abgrenzung der Therapietoxizität von Symptomen des Krankheitsfortschreitens ist insofern schwierig. Ein Patient erlitt 2011 eine generalisierte pulmonale, ossäre, hepatische und peritoneale Filialisierung.

4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von der Chemotherapiegabe

Um festzustellen, ob die Gabe einer simultanen Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der erfassten Akut- bzw. Spättoxizitäten hatte, wurden die Patientengruppen mit und ohne simultanen Chemotherapieerhalt verglichen. In der folgenden Tabelle 14 werden die Signifikanzwerte zugeordnet zum beurteilten Organsystem und dem Erfassungszeitpunkt dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ungleichgewicht in Bezug auf die Ausprägung einer akuten radiogenen Dermatitis, einer akuten Heiserkeit, einer akuten Dysphagie und hinsichtlich der Ausprägung einer akuten Otitis media.

Tabelle 14: Einfluss der Chemotherapie auf Akut- bzw. Spättoxizität

	p-Wert		
	6. RT-Woche	6 Wochen post RT/RCHT	Spättoxizität
Allgemeinzustand	0,074	0,409	0,967
Haut	0,043	0,622	1,000
Schleimhaut	0,084	0,119	0,528
Speicheldrüsen	0,462	0,964	0,890
Pharynx/Ösophagus	0,002	0,306	0,270
Ernährung	0,148	0,112	0,277
Larynx	0,025	0,025	0,110
ZNS	0,665	1,000	-
Auge	0,294	1,000	-
Ohr	0,046	1,000	0,512
Lymphödem	0,770	0,560	0,310

4.2 Überlebens- und Tumorkontrolldaten

In die Berechnungen der Überlebens- und Rezidivraten gingen insgesamt 115 Patienten ein. 3 Patienten wurden von dieser Bewertung ausgeschlossen, da bei ihnen keine typische adjuvante Therapie, sondern eine Bestrahlung bei einem Resttumor durchgeführt worden war.

4.2.1 Rezidive, Fernmetastasen, Zweittumore

Rezidive

Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelten 17 Patienten (14,7 %) ein Rezidiv. Bei 5 (4,3 %) jener Patienten waren diese im lokalen Tumorbett lokalisiert, bei 7 (6,0 %) Patienten kam es zu einem Rezidiv im lokoregionären Lymphabflussgebiet, 5 (4,3 %) Patienten rezidierten sowohl im Tumorbett als auch lokoregionär.

Fernmetastasen

Bei 16 Patienten (13,9 %) wurden Fernmetastasen diagnostiziert, bei 9 (7,8 %) Patienten davon in mehreren Organen, bei 11 Patienten (9,5 %) traten sie alleinig auf, bei 5 Patienten (4,3 %) in Kombination mit einem lokoregionären Rezidiv.

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über die Lokalisation der Fernmetasen.

Tabelle 15: Fernmetastasenlokalisierung

Lokalisation	Anzahl
Knochen	7
Lunge	5
mediastinale LK	3
Leber	2
Haut	2
Gehirn	2
Mamma/Pankreas	je 1

Zweitkarzinome

Zweitkarzinome traten bei 20 Patienten (17,39 %) auf und waren in Lunge, Mamma, im distalen Ösophagus sowie der Prostata lokalisiert.

4.2.2 Überleben (univariate Analysen)

Die Überlebensdaten wurden durch eigene Erhebungen und Meldeauskünfte bei den Einwohnermeldeämtern aktualisiert. Die Datenaufnahme wurde im Juli 2016 abgeschlossen. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate. Es wurden alle Todesfälle mit sämtlichen Todesursachen in die Überlebenszeitanalyse mit einbezogen. Als ‚zensiert‘ dargestellte Patienten entzogen sich der weiteren Nachbeobachtung.

Das geschätzte 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 69,4 % bzw. 53,4 %.

Im folgenden Abschnitt wird die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Parameter dargestellt. Die folgende Abbildung 1 zeigt das 5-Jahres-Überleben des Gesamt-Patientenkollektivs nach Kaplan-Meier.

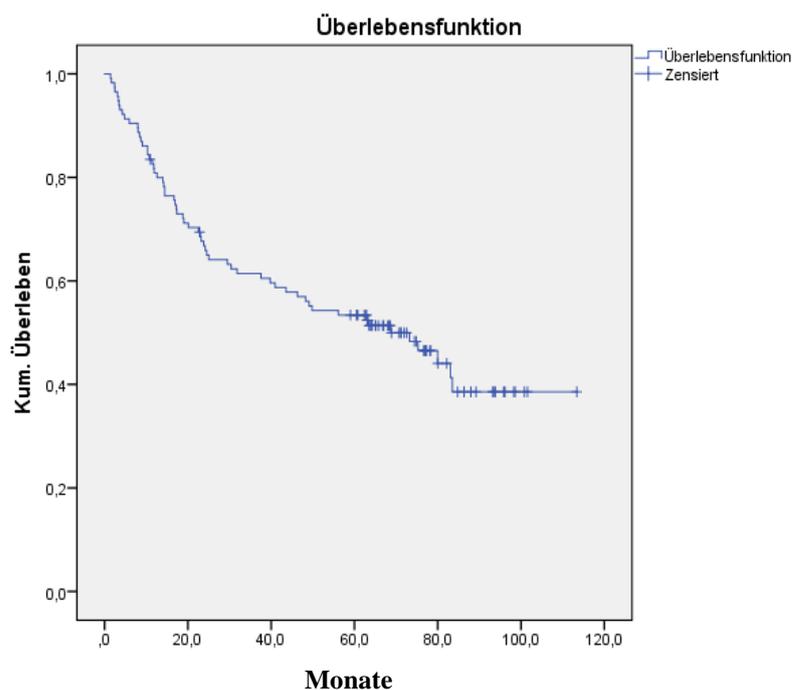


Abbildung 1: 5-Jahres-Gesamt-Überleben nach Kaplan-Meier, n = 115

Die berechneten 3- und 5-Jahresüberlebensraten sowie Signifikanzlevel der einzelnen Stadien und Stadien-Kategorien werden in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (und Signifikanzlevel) unterschiedlicher Stadien

	<i>Überlebensrate (%)</i>		<i>Signifikanz- (Log-Rank-Test)</i>
	<i>3-Jahre</i>	<i>5-Jahre</i>	
<i>Alle Patienten</i> (n = 115)	69,4 %	53,4 %	
<i>T-Stadium</i>			p = 0,007
pT1 n = 26	76,9	69,2	p = 0,21
pT2 n = 34	67,6	64,7	
pT3 n = 20	60,0	40,0	
pT4 n = 30	36,7	30,0	
<i>N-Stadium</i>			p = 0,052
pN0 n = 52	71,2	63,5	p = 0,91
pN1 n = 15	53,3	46,7	
pN2 n = 1	0	0	
pN2a n = 5	60,0	60,0	
pN2b n = 31	54,8	41,9	
pN2c n = 11	36,4	27,3	

Ergebnisse

		<i>Überlebensrate (%)</i>		<i>Signifikanz- (Log-Rank-Test)</i>
		<i>3-Jahre</i>	<i>5-Jahre</i>	
<i>UICC-Stadium</i>		p = 0,13		p = 0,004
I	n = 11	90,9	81,8	
II	n = 18	77,8	77,8	
III	n = 16	68,8	56,3	
IV	n = 70	48,6	38,6	
<i>Resektionsstatus</i>		p = 0,002		p = 0,004
R0	n = 47	66,0	53,2	
R1	n = 40	50,0	45,0	
R2	n = 2	0	0	
R-knapp	n = 23	78,3	69,6	
Rx	n = 3	0	0	
<i>Chemotherapie</i>		p = 0,073		p = 0,058
Nein	n = 61	67,2	59,0	
Ja	n = 54	51,9	42,6	
<i>Grading</i>		p = 0,408		p = 0,169
G1	n = 9	77,8	77,8	
G2	n = 69	56,5	44,9	
G3	n = 35	60,0	54,3	
<i>Hämangiosis</i>		p = 0,356		p = 0,204
Nein	n = 101	61,4	53,5	
Ja	n = 14	50,0	35,7	
<i>Lymphangiosis</i>		p = 0,72		p = 0,980
Nein	n = 83	59,0	51,8	
Ja	n = 32	62,5	50,0	
<i>Perineurale Infiltration</i>		p = 0,65		p = 0,454
Nein	n = 100	61,0	53,0	
Ja	n = 15	53,3	40,0	
<i>Rezidiv</i>		p = 0,00		p = 0,000
Nein	n = 98	66,3	58,2	
Ja	n = 17	23,5	11,8	
<i>Gesamtumorvolumen</i>		p = 0,002		p = 0,001
T1	0,1 ml ≤ 5 ml n = 34	73,5	67,6	
T2	> 5 ml ≤ 22 ml n = 41	58,5	53,7	
T3	> 22 ml ≤ 50 ml n = 19	52,6	31,6	
T4	> 50 ml ≤ 410 ml n = 8	12,5	12,5	

Abbildungen 2 bis 12 zeigen die 5-Jahres-Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Resektionsstatus, Chemotherapie; Grading, Hämangiosis, Lymphangiosis, perineuraler Infiltration, Resektionsstatus, Rezidivstatus und Gesamttumorvolumen.

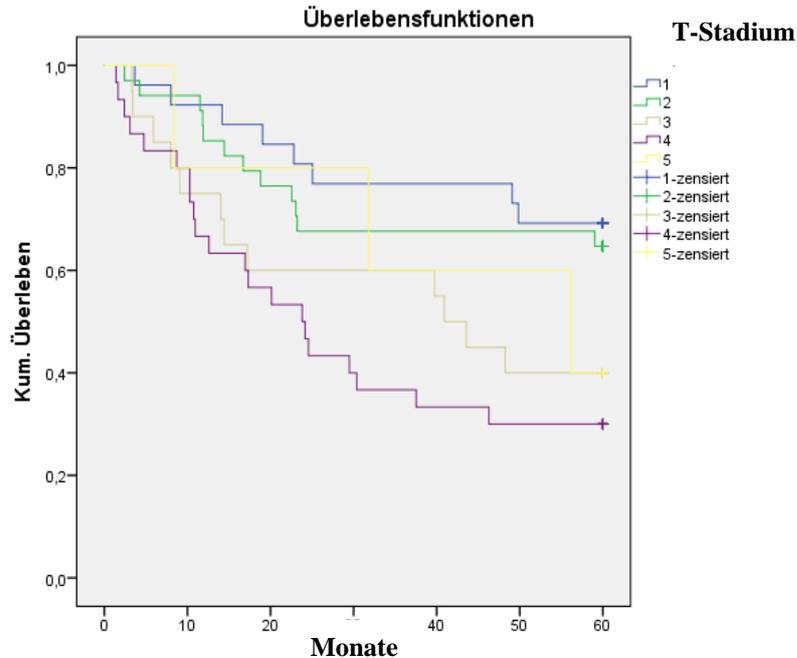


Abbildung 2: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach T-Stadium; n = 115; p = 0,007

Abbildung 2 verdeutlicht den signifikanten Einfluss des T-Stadiums auf die Überlebenszeit der Patienten: je höher das Tumorstadium, umso schlechter ist die Prognose.

Abbildung 3 zeigt im Kurvenverlauf die beste Überlebensrate für Patienten im N0-Stadium. Patienten im Stadium N1 bzw. N2b wiesen nach 2 Jahren ähnliche Überlebensraten auf. Die schlechtesten Überlebensraten wies das Stadium N2c auf. Die Überlebenskurven unterscheiden sich signifikant.

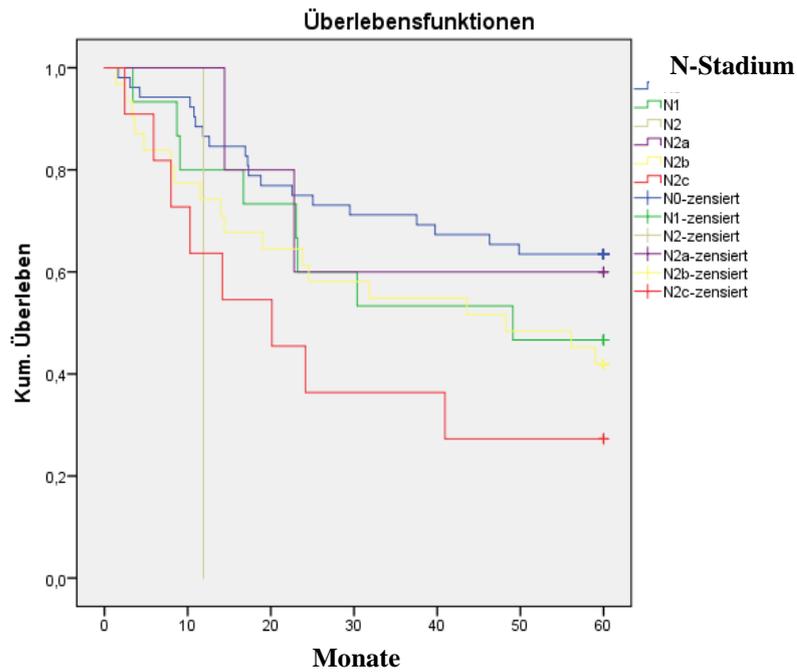


Abbildung 3: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach N-Stadium; n = 115; p = 0,052

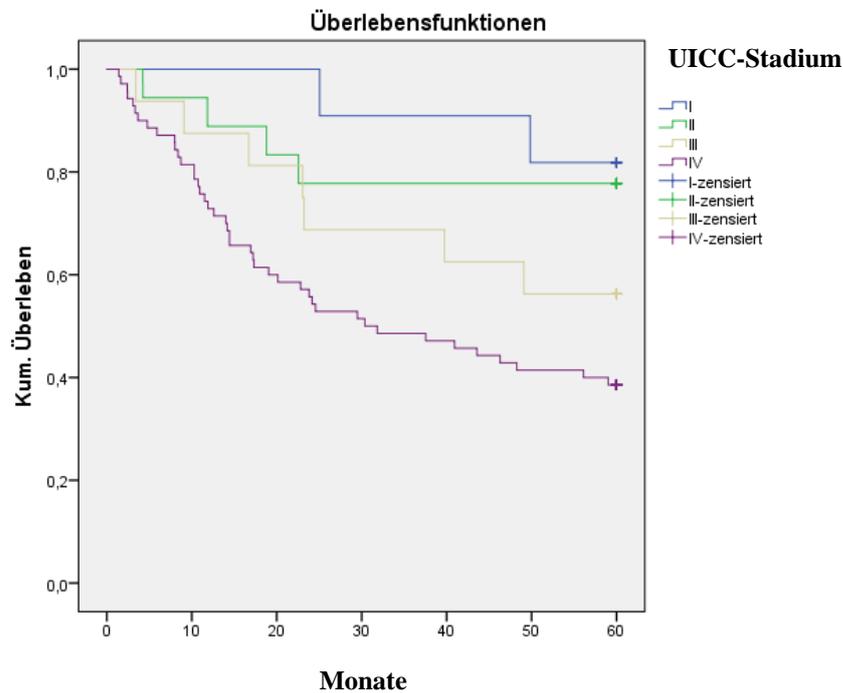


Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach UICC-Stadium; n = 115; p = 0,004

Der signifikante Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben der untersuchten Patientenklientel spiegelt sich in Abbildung 4 wider.

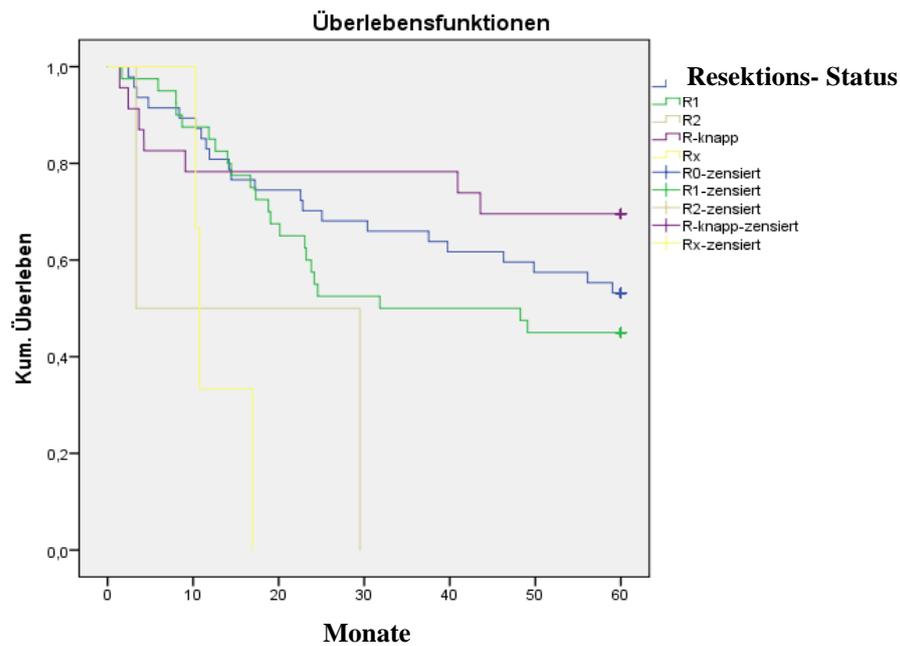


Abbildung 5: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Resektions-Status; n = 115; p = 0,004

Patienten mit knappem Resektionsrand zeigten nach 3 und 5 Jahren die besten Überlebensraten, Patienten mit R0-Resektion lagen mit den Überlebensraten zwischen denen mit knappem Resektatrand und R1-Resektion. R1- bzw. R2- resezierte Patienten zeigten die schlechtesten Überlebensraten. Insgesamt ist ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektatrandes auf das Überleben zu erkennen.

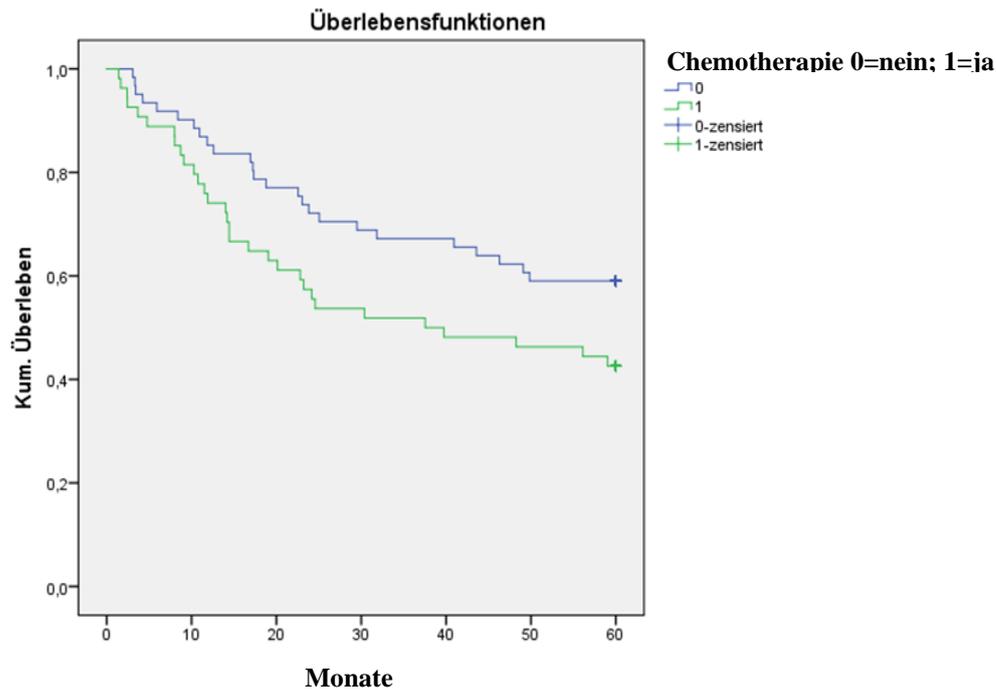


Abbildung 6: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Chemotherapie; n = 115; p = 0,058

Wie bereits beschrieben, wurden Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium III und IV (55 Patienten (46,6 %)) risikoadaptiert simultan mit einer Chemotherapie behandelt. Bei 63 Patienten (53,4 %) erfolgte die alleinige adjuvante Radiotherapie.

Der Vergleich der Überlebenskurven zeigt, dass Patienten, welche eine zusätzliche Chemotherapie erhielten, einen schlechteren Trend zum Überleben aufweisen. Dies ist allerdings am ehesten auf die Patientenselektion bezüglich Risikofaktoren zurückzuführen und auch nicht signifikant.

Der Differenzierungsgrad sowie Hämangiosis, Lymphangiosis und perineurale Infiltration zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Abbildung 7–10).

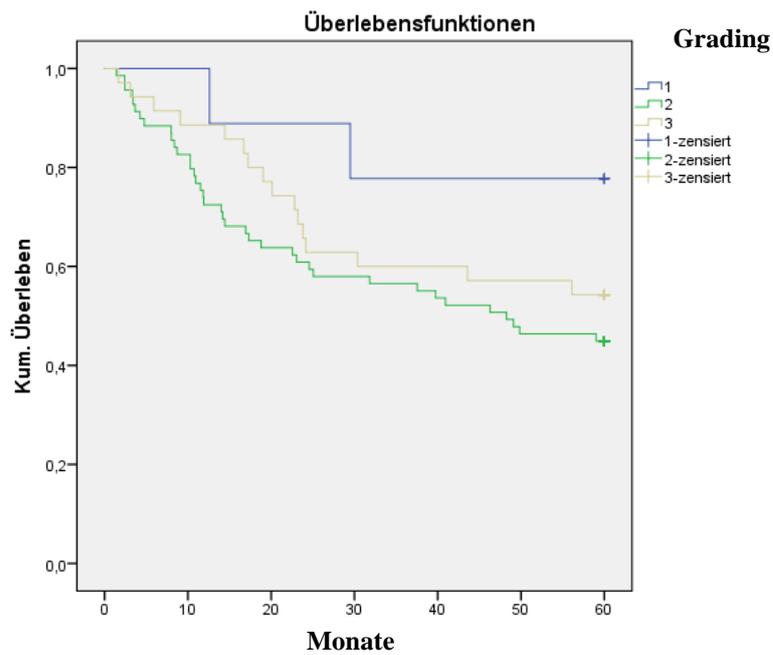


Abbildung 7: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Grading; n = 115; p = 0,169

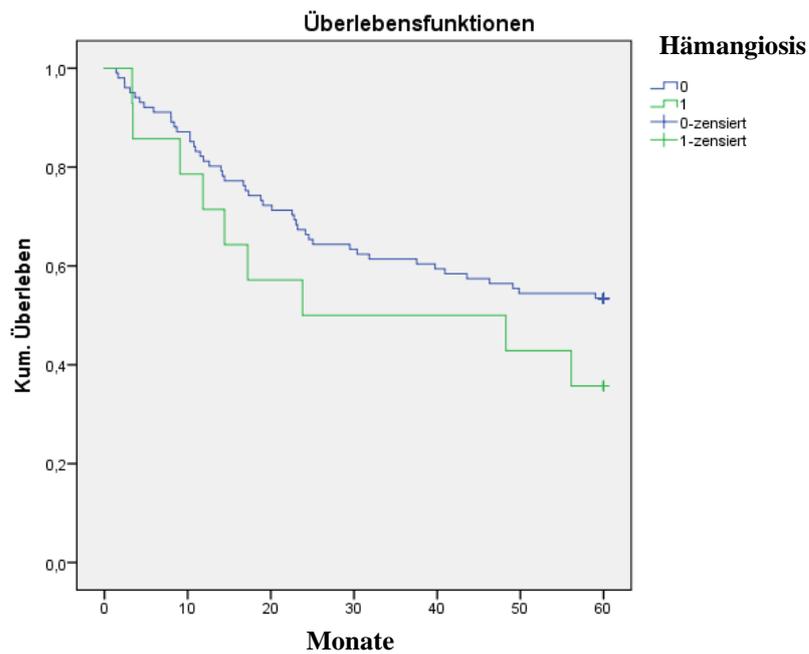


Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Veneneinbruch; n = 115; p = 0,204

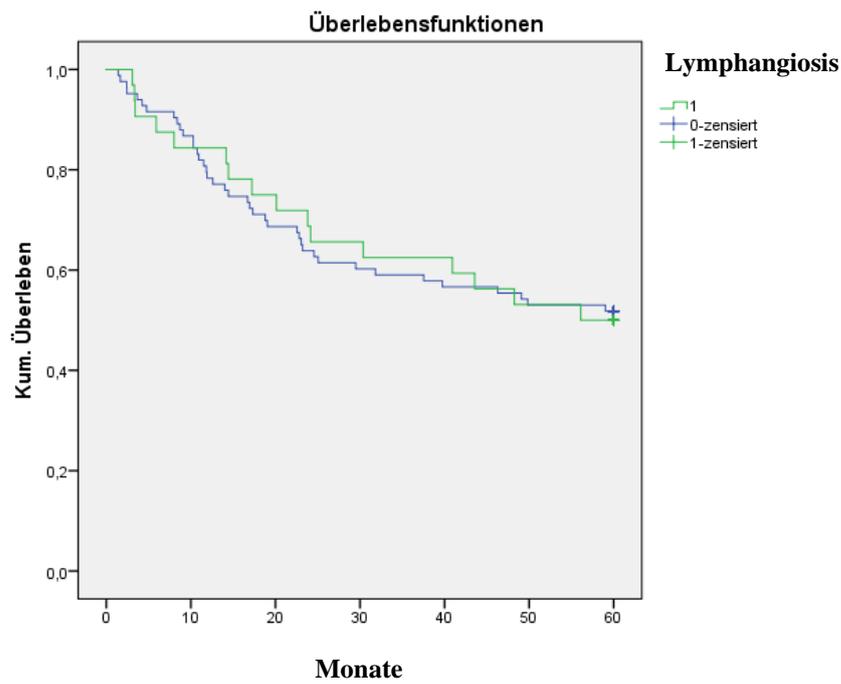


Abbildung 9: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Lymphangiose; n = 115; p = 0,980

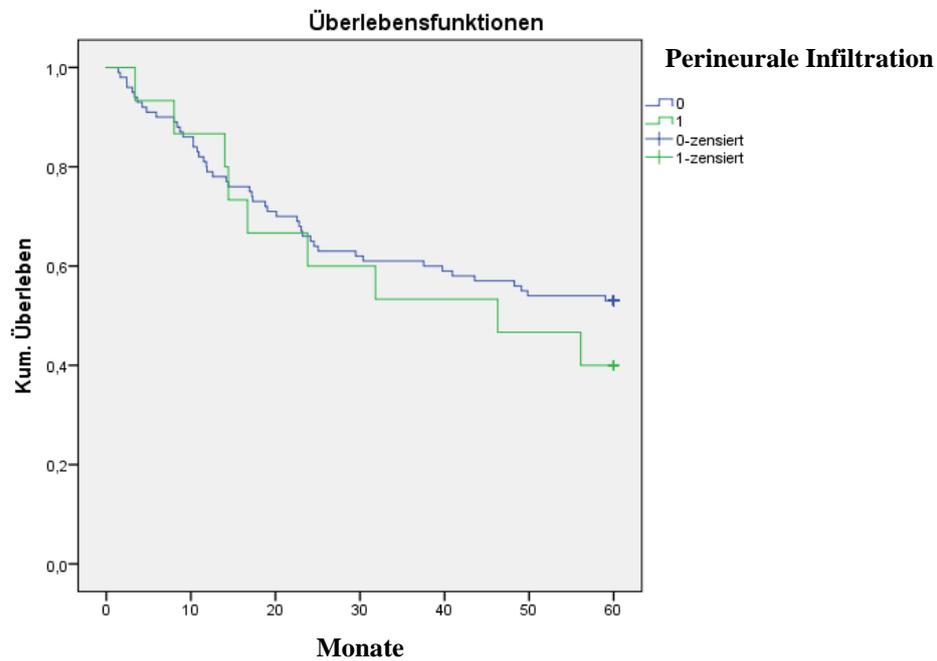


Abbildung 10: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach perineuraler Infiltration; n = 115; p = 0,454

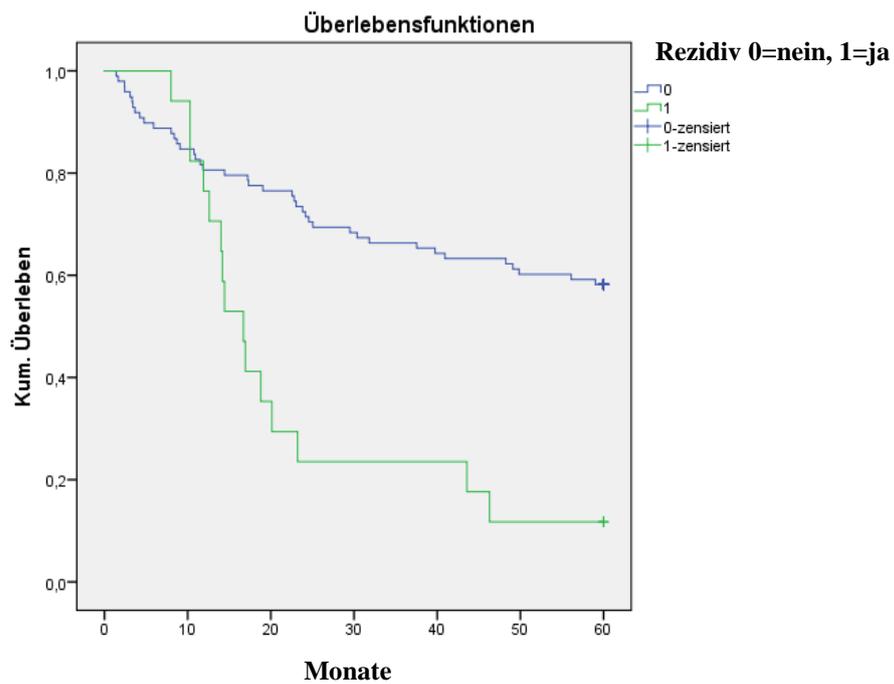


Abbildung 11: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Rezidiv-Auftreten; $n = 115$;
 $p = 0,00$

Wie in Abbildung 11 deutlich erkennbar ist, beeinflusst die Entstehung eines Rezidivs das Überleben des Patienten entscheidend und stellt einen hochsignifikanten negativen Prognosefaktor dar ($p = 0,000$). Die Analyse der statistischen Ergebnisse bringt zum Ausdruck, dass für die Entwicklung eines Rezidivs nach Primärdiagnose v. a. die ersten 2 Jahre von entscheidender Bedeutung sind.

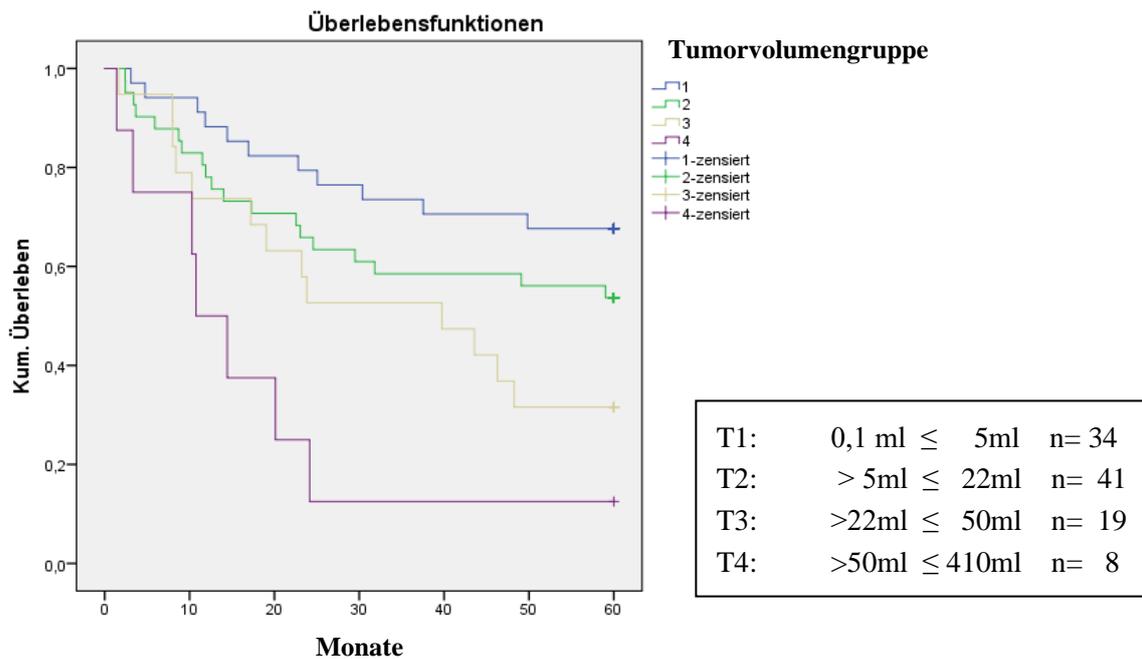


Abbildung 12: 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Tumorvolumengruppe; n = 115; p = 0,001

Wie Abbildung 12 zeigt, besteht ein großer Einfluss des Gesamttumorvolumens (Volumen Primärtumor und Lymphknotenmetastasen) auf die Überlebenszeit. Ein besonders deutlicher Unterschied findet sich im Vergleich der Tumorvolumengruppen < 50 ml und > 50 ml.

4.2.3 Analyse zur lokalen Tumorkontrolle

Bis zum Abschluss der Datenerhebung entwickelten 17 Patienten (14,7 %) ein lokales Tumorrezidiv. Somit waren 85,2 % des Patientenkollektivs zu diesem Zeitpunkt lokalrezidivfrei. Die Berechnungen ergaben eine geschätzte lokoregionäre Tumorkontrolle von 84,3 % nach 3 Jahren und von 82,9 % nach 5 Jahren (siehe Abbildung 13).

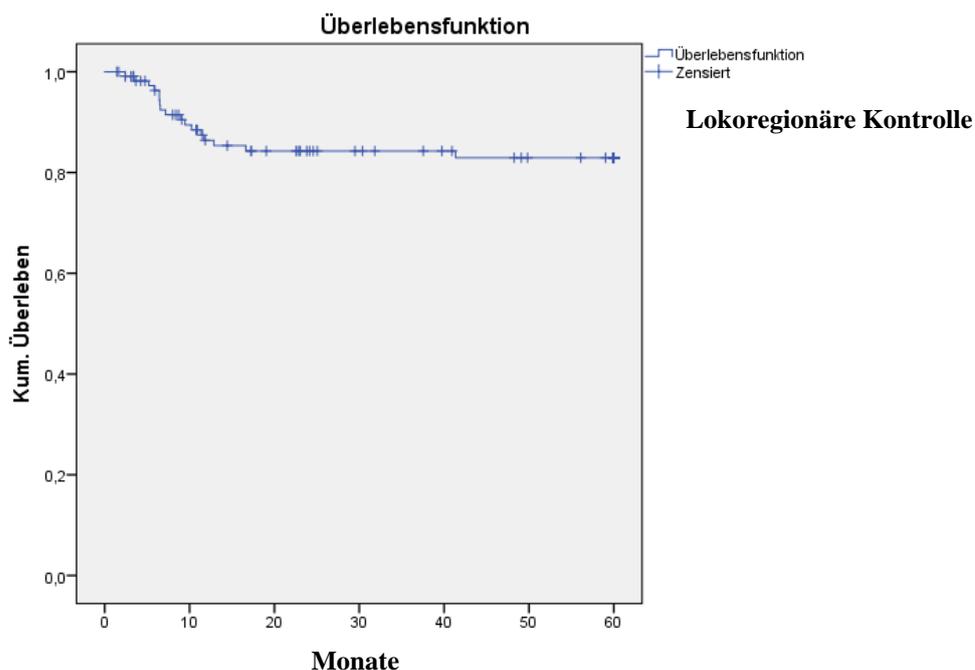


Abbildung 13: 3 bzw. 5 Jahre lokalrezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv nach Kaplan-Meier, n = 115

In Tabelle 17 werden die berechneten 3- und 5-Jahresraten der lokalen Lokalrezidivfreiheit (und Signifikanzlevel) in Abhängigkeit vom T- und N-Stadium, UICC-Stadium, Chemotherapie, R-Status, Grading, Veneneinbruch, Lymphangiome, der perineuralen Infiltration und dem Gesamttumolvolumen dargestellt.

Tabelle 17: 3- und 5-Jahresraten der Lokalrezidivfreiheit (und Signifikanzlevel) einzelner Stadienkategorien

	<i>Lokalrezidivfreiheit (%)</i>		<i>Signifikanz- (Log-Rank-Test)</i>
	<i>3-Jahre</i>	<i>5-Jahre</i>	
<i>Alle Patienten (n = 115)</i>	84,3	82,9	
<i>T-Stadium</i>	p = 0,231		p = 0,132
pT1 n = 26	96,0	96,0	
pT2 n = 34	84,4	84,4	
pT3 n = 20	75,9	75,9	
pT4 n = 30	75,2	66,9	
<i>N-Stadium</i>	p = 0,000		p = 0,000
pN0 n = 52	87,4	84,8	
pN1 n = 15	85,1	85,1	
pN2a n = 5	80,0	80,0	
pN2b n = 31	91,6	91,6	

Ergebnisse

		<i>Lokalrezidivfreiheit (%)</i>		<i>Signifikanz- (Log-Rank-Test)</i>
		<i>3-Jahre</i>	<i>5-Jahre</i>	
pN2c	n = 11	57,1	57,1	
<i>UICC-Stadium</i>		p = 0,36		p = 0,280
I	n = 11	100	100	
II	n = 18	88,2	88,2	
III	n = 16	86,7	86,7	
IV	n = 70	79,9	77,2	
<i>Resektionsstatus</i>		p = 0,03		p = 0,034
R0	n = 47	88,4	85,1	
R1	n = 40	78,4	78,4	
R2	n = 2	0	0	
R-knapp	n = 23	94,4	94,4	
Rx	n = 3	0	0	
<i>Chemotherapie</i>		p = 0,111		p = 0,177
Nein	n = 61	89,0	86,6	
Ja	n = 54	78,9	78,9	
<i>Grading</i>		p = 0,885		p = 0,895
G1	n = 9	88,9	88,9	
G2	n = 69	85,0	84,6	
G3	n = 35	80,9	80,8	
<i>Hämangiosis</i>		p = 0,869		p = 0,930
Nein	n = 101	84,5	83,0	
Ja	n = 14	82,5	82,5	
<i>Lymphangiosis</i>		p = 0,747		p = 0,868
Nein	n = 83	85,2	83,4	
Ja	n = 32	81,7	81,7	
<i>Perineurale Infiltration</i>		p = 0,118		p = 0,029
Nein	n = 100	86,4	86,4	
Ja	n = 15	70,1	60,1	
<i>Gesamttumolvolumen</i>		p = 0,007		p = 0,003
T1	0,1 ml ≤ 5 ml n = 34	96,7	96,7	
T2	> 5 ml ≤ 22 ml n = 41	89,3	89,3	
T3	> 22 ml ≤ 50 ml n = 19	76,9	67,3	
T4	> 50 ml ≤ 410 ml n = 8	50	50	

Die Abbildungen 14 bis 23 zeigen graphisch das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, von Chemotherapie, R-Status, Grading, Lymphangiosis karzinomatosa, Hämangiosis karzinomatosa, Perineuralscheideninfiltration und dem prätherapeutischen Gesamttumolvolumen.

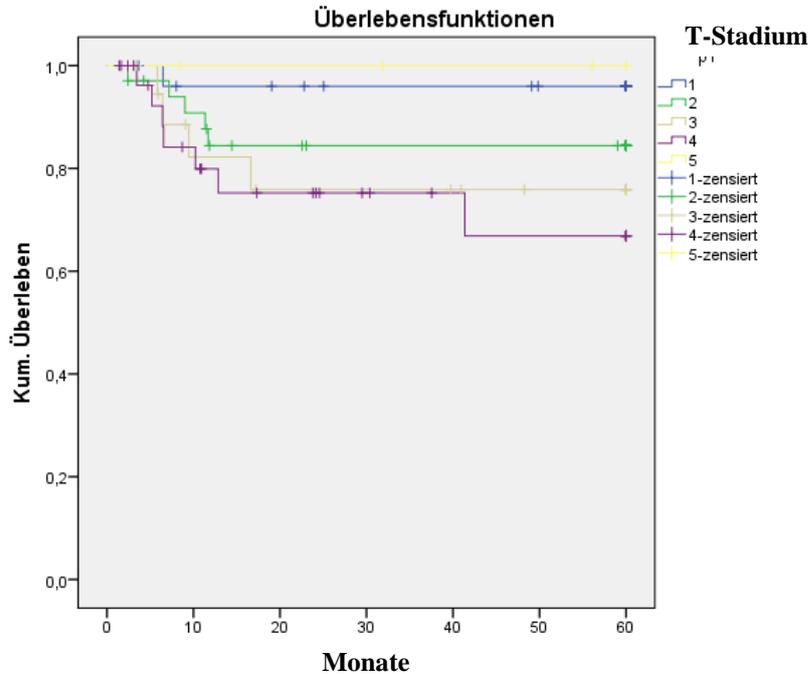


Abbildung 14: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach T-Stadium; n = 115; p = 0,132

Die Kurvenverläufe der verschiedenen T-Stadien sind mit einem p-Wert von 0,132 nicht signifikant unterschiedlich. Etwa nach Ablauf eines Jahres ist eine Abflachung der Überlebenskurven zu beobachten, die auf eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei steigenden Lebensjahren hindeuten könnte.

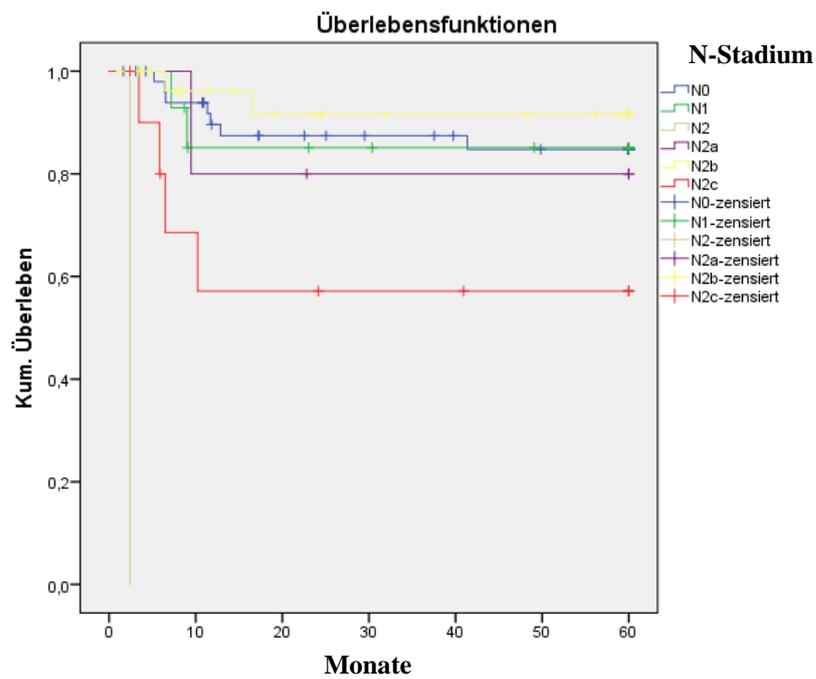


Abbildung 15: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach N-Stadium; n = 115; p = 0,000

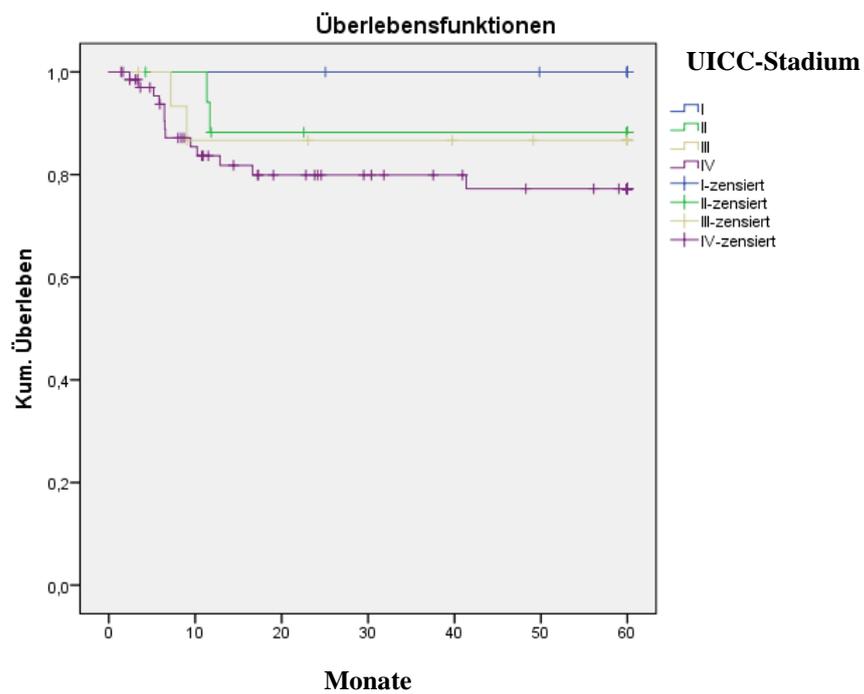


Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach UICC-Stadium; n = 115; p = 0,280

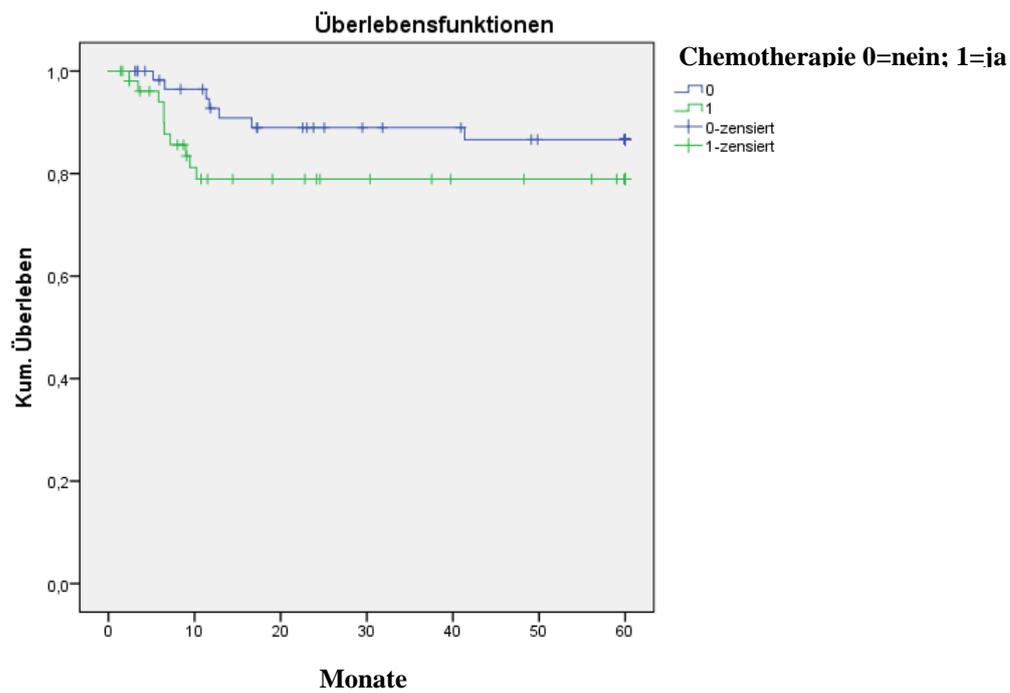


Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Chemotherapie; n = 115; p = 0,177

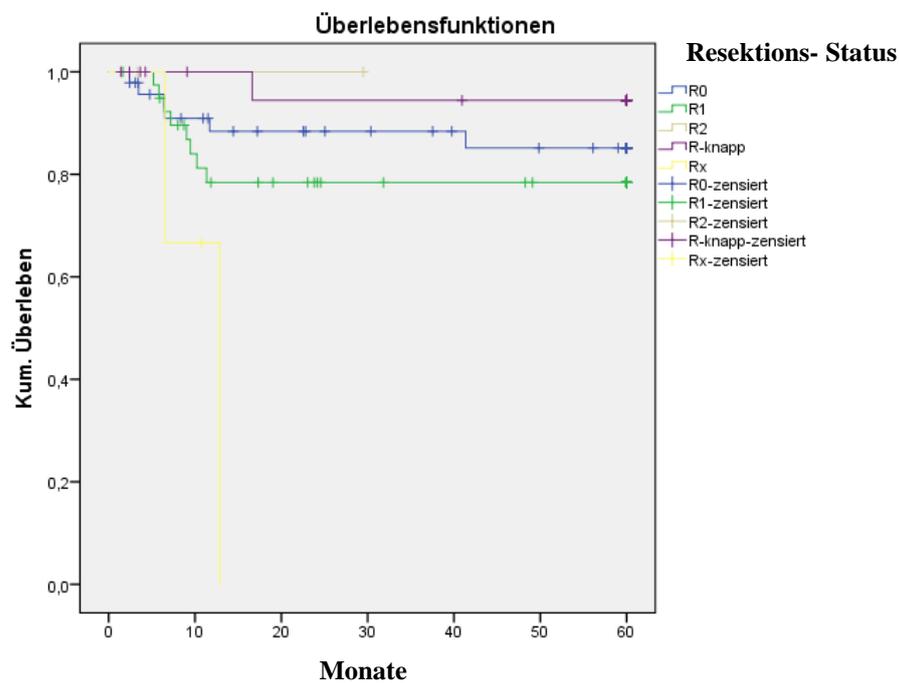


Abbildung 18: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Resektat-Status; n = 115; p = 0,03

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten und damit eine prognostische Relevanz des Resektatrandes auf die lokoregionäre Kontrolle. Dies ist

im Wesentlichen auf die Patienten mit R2-Resektion zurückzuführen. Bei geringer Gruppengröße sind die Unterschiede zwischen den übrigen Kohorten nicht sicher unterschiedlich.

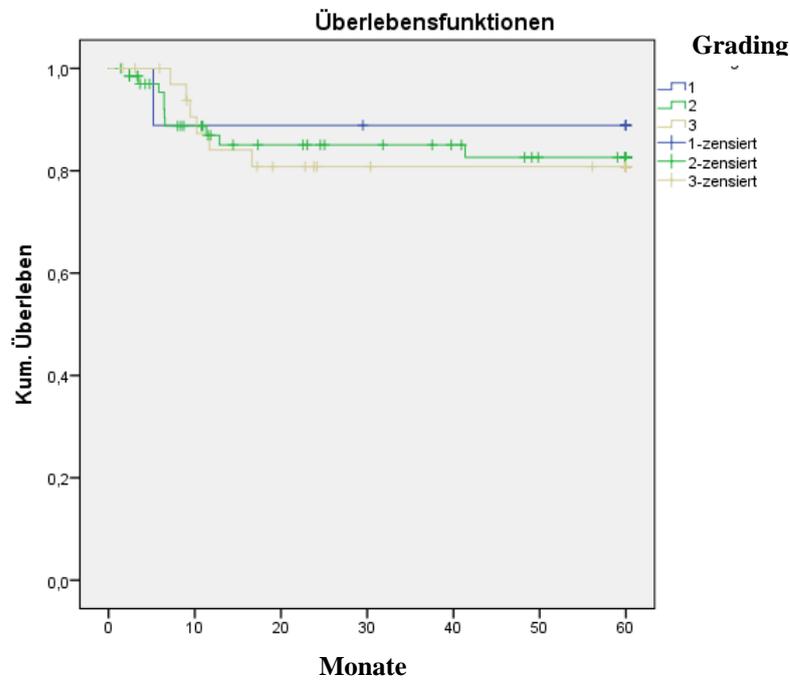


Abbildung. 19: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Differenzierungsgrad; n = 113; p = 0,89

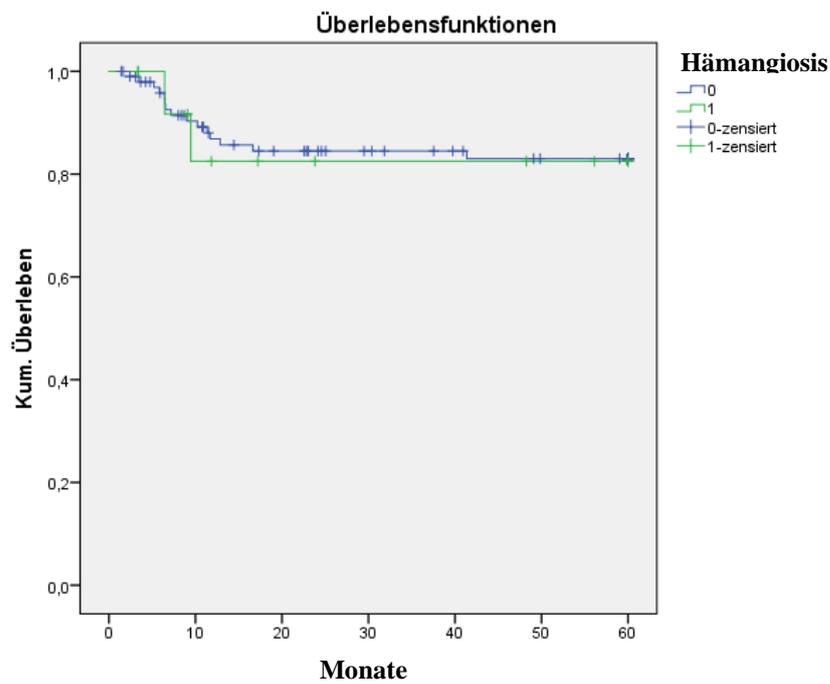


Abbildung 20: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3 und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Veneneinbruch; n = 115; p = 0,93

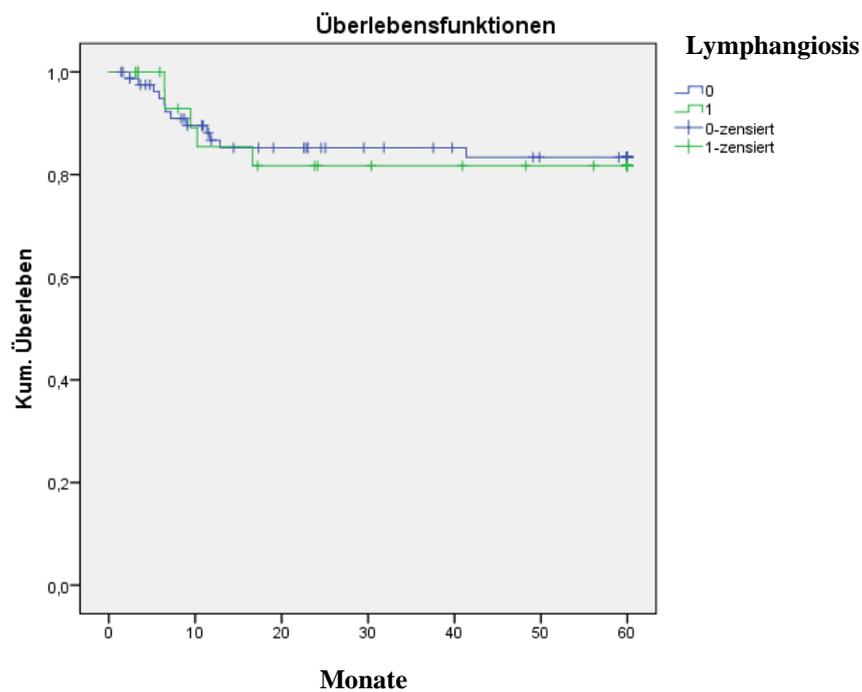


Abbildung 21: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Lymphangiose; n = 115; p = 0,86

Es konnte kein signifikanter Einfluss des Tumorgradings, einer Hämangiose sowie einer Lymphangiose auf die lokoregionäre Kontrolle festgestellt werden.

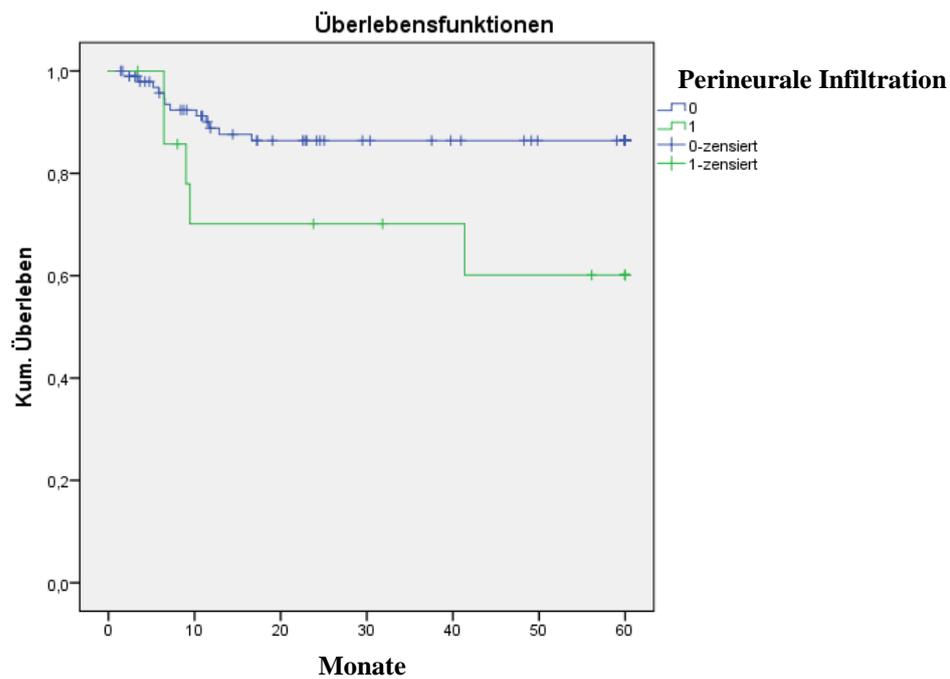


Abbildung 22: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach perineuraler Infiltration; n = 115; p = 0,029

Nach 60 Monaten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten und damit eine prognostische Bedeutung einer perineuralen Infiltration auf die lokoregionäre Kontrolle.

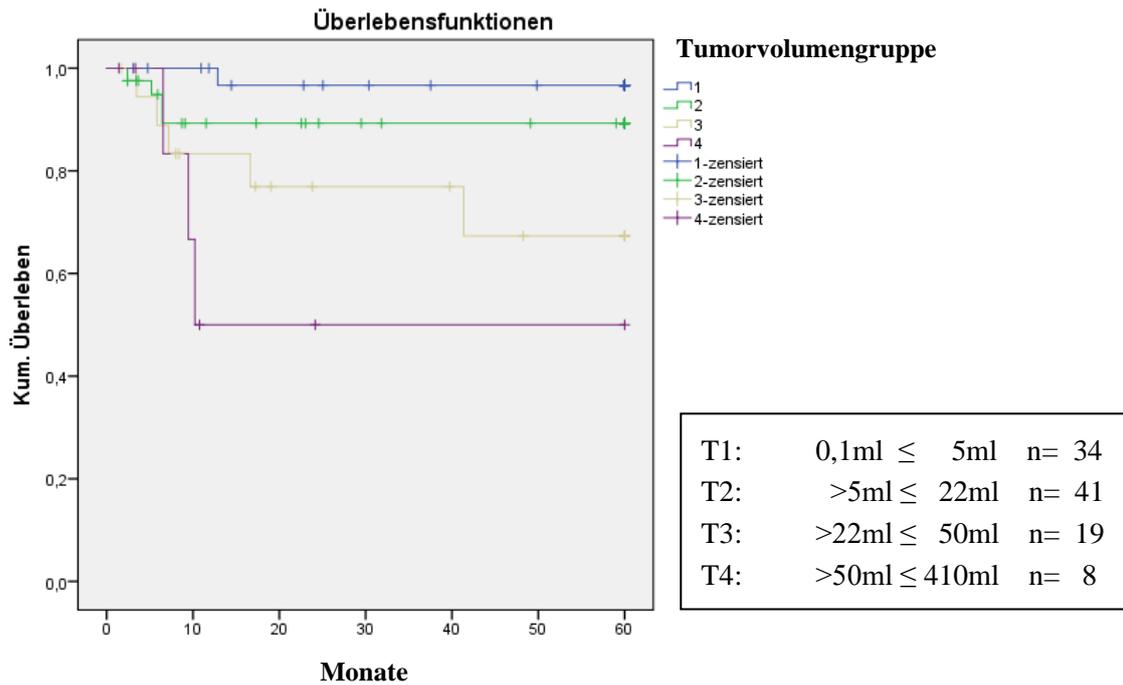


Abbildung 23: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3 und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Gesamt-Tumorvolumengröße; n = 102; p = 0,001

Wie in Abbildung 23 zu erkennen ist, besteht ein großer Einfluss des Gesamttumorvolumens (Volumen Primärtumor und Lymphknotenmetastasen) auf die lokoregionäre Kontrolle.

4.2.4 Multivariate Analyse bezüglich des Überlebens

Die Variablen T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, der Resektionsstatus, Gesamttumorvolumen (Summe Primärtumorvolumen und Lymphknotenmetastasenvolumen) sowie im Weiteren der Einfluss der Gabe einer Chemotherapie, das Auftreten einer Lymphangiome, Hämangiome und einer perinodalen Infiltration wurden in die Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben eingeschlossen (Tabelle 18).

Ergebnisse

Tabelle 18: Multivariate Analyse der Faktoren in Bezug auf das Überleben

	Signifikanz	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
<i>T-Stadium</i>	0,12			
pT1	0,648	1,23	0,50	3,01
pT2	0,043	2,52	1,03	6,18
pT3	0,003	3,39	1,49	7,68
pT4	0,262	2,13	0,56	8,06
<i>N-Stadium</i>	0,086			
pN1	0,244	1,63	0,71	3,73
pN2a	0,891	1,10	0,25	4,75
pN2b	0,039	1,95	1,03	3,69
pN2c	0,011	2,94	1,28	6,75
<i>UICC-Stadium</i>	0,01			
UICC I				
UICC II	0,712	1,376	0,252	7,515
UICC III	0,178	2,948	0,612	14,198
UICC IV	0,025	5,074	1,228	20,974
<i>Resektat-Status</i>	0,012			
R0				
R1	0,425	1,272	0,704	2,299
R2	0,054	4,198	0,977	18,032
R3(knapp)	0,279	0,625	0,267	1,463
Rx	0,008	5,418	1,559	18,829
<i>Chemotherapie</i>	0,061	1,657	0,978	2,807
<i>Gesamttumorvol.</i>	0,002			
T1 0,1 ml ≤ 5 ml				
T2 > 5 ml ≤ 22 ml	0,191	1,641	0,781	3,449
T3 > 22 ml ≤ 50 ml	0,015	2,707	1,211	6,054
T4 > 50 ml ≤ 410 ml	0,000	5,709	2,184	14,920
<i>Veneneinbruch</i>	0,208	1,582	0,775	3,229
<i>Lymphangiome</i>	0,980	1,008	0,564	1,799
<i>Perineur. Infiltr.</i>	0,455	1,312	0,643	2,679

In Bezug auf das Überleben ergab sich in erster Linie eine statistische Signifikanz für das UICC-Stadium IV (einem ausgeprägteren Lymphknotenbefall entsprechend) sowie für ein Gesamttumorvolumen mit Überschreiten von 22 ml. Der Resektionsstatus war zwischen den Gruppen R0 und R1 bei überlappenden Konfidenzintervallen nicht mehr signifikant. Auch die Durchführung einer Chemotherapie zeigte nur noch einen starken Trend, was die Imbalance des Patientenkollektivs widerspiegelt.

4.2.5 Multivariate Analyse in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle

Auch hier wurden die Faktoren T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Resektionsstatus, Gesamttumorstadium (Primärtumorstadium und Lymphknotenmetastasenstadium) sowie der Einfluss einer Chemotherapie und mehrere histopathologische Parameter mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht bezüglich ihres Einflusses auf die lokoregionäre Rezidivfreiheit (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Multivariate Analyse der Faktoren in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle

	Signifikanz	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
T-Stadium				
pT1	0,470	1,384	0,574	3,340
pT2	0,038	2,576	1,052	6,308
pT3	0,002	3,702	1,643	8,343
pT4	0,279	2,081	0,552	7,847
N-Stadium				
pN1	0,355	1,469	0,651	3,319
pN2a	0,984	0,985	0,231	4,202
pN2b	0,079	1,744	0,938	3,245
pN2c	0,015	2,758	1,219	6,243
UICC-Stadium				
UICC I	0,012			
UICC II	0,495	1,770	0,343	9,127
UICC III	0,169	3,013	0,626	14,507
UICC IV	0,021	5,283	1,279	21,820
Resektat-Status				
R0	0,654			
R1	0,087	1,141	0,640	2,037
R2	0,178	3,552	0,833	15,149
R3(knapp)		0,560	0,241	1,301
Chemotherapie				
<i>Gesamttumorstadium</i>	0,002			
0,1 ml ≤ 5 ml				
> 5 ml ≤ 22 ml	0,118	1,800	0,862	3,757
> 22 ml ≤ 50 ml	0,011	2,846	1,272	6,366
> 50 ml ≤ 410 ml	0,000	5,965	2,280	15,609
Veneninbruch				
	0,097	1,782	0,901	3,527
Lymphangiome				
	0,766	1,090	0,619	1,918
Perineur. Infiltr.				
	0,208	1,550	0,784	3,067

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit sollen die eigenen Ergebnisse zum Würzburger Patientengut mit zuvor publizierten randomisierten Studien zur adjuvanten postoperativen Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren und mit Ergebnissen der bisherigen Forschung verglichen werden. Die folgenden Abschnitte befassen sich neben den erhobenen Daten zu Akut- und Spättoxizität mit den Ergebnissen hinsichtlich des Überlebens und der lokoregionären Tumorkontrolle. Eine Grundlage zum Vergleich einzelner Studien, die ein ähnliches und damit vergleichbares Studiendesign aufwiesen, wird in der Übersichtstabelle 20 dargestellt.

Diskussion

Tabelle 20: Lokale Kontrolle, Überleben, akute und späte Toxizität (Literaturübersicht)

Autoren	Jahr	Pat. (n)	Mediane Nachbeobachtung	Radiotherapie-/ Chemotherapie-Regime	Lokale Tumorkontrolle (%)	Überleben (%)	Akute Toxizität Grad 3/4	Späte Toxizität Grad 3/4
Pfreundner et al.	2000	257	36 Monate	OP + RCHT(Cis/5-FU); RT: IMRT R0: 56 Gy; R1+R2: 66 Gy	77 % (3a) 72 % (5a)	60 % (3a) 45 % (5a)	-	-
Lee et al.	2003	150 (107 vs. 43)	25 vs. 17 Monate	dIMRT (RCHT) vs. OP + IMRT (RCHT) (50/60 Gy)	97 % (2a) vs. 83 % (2a)	86 % (2a) vs. 83 % (2a)	-	-
Eisbruch et al.	2004	133 (60 vs. 73)	32 Monate	dIMRT vs. OP+IMRT (54/64 Gy)	81 % vs. 84 %	-	-	-
Bernier et al. EORTC22931	2004	334 (167 vs. 167)	60 Monate	OP + RCHT (Cis) vs. OP + RT; (RT: 66 Gy + 3x Cispl. vs. 66 Gy)	82 % vs. 69 % (5a) p = 0,02	53 % vs. 40 % (5a) p = 0,04	<u>Mucositis:</u> 41 % vs. 21 % p = 0,001	<u>Xerostomie:</u> 14 % vs. 20 % <u>Dysphagie:</u> 12 % vs. 10 %
Cooper et al. RTOG 9501	2004	416 (206 vs. 210)	45,9 Monate	OP + RT vs. OP+RCHT (Cis 3x) (RT: 60 vs. 66 Gy)	82 % vs. 72 % (2a) p = 0,01)	65 % alle Pat. HR: 0,84/ p = 0,19 kein Untersch.	<u>Toxizität:</u> 34 % vs. 77 % p = 0,001	<u>Toxizität:</u> 17 % vs. 21 % p = 0,29
Beckmann et al.	2005	37	24 Monate	dRCHT: 63–71 Gy (Cis 6x)	58 % (2a)	67 % (2a)	<u>Mucositis:</u> 86 %	<u>Xerostomie:</u> 11 %

Diskussion

Autoren	Jahr	Pat. (n)	Mediane Nachbeobachtung	Radiotherapie-/ Chemotherapie-Regime	Lokale Tumorkontrolle (%)	Überleben (%)	Akute Toxizität Grad 3/4	Späte Toxizität Grad 3/4
Yao et al.	2005	99 vs. 51	18 Monate	dIMRT (54/70 Gy) vs. OP+IMRT (54/66 Gy)	94 %	85 %	-	-
Fietkau et al. ARO 96-3	2006	440 (214 vs. 226)	36 Monate	OP+ RT vs. RCHT (Cis/5-FU) RT: pN0: 50 Gy, pN+56 Gy (-ECE); pN+64 Gy (+ECE)	89 % vs. 72 % (5a) p = 0,01	no significant dif- ference in 5-year OS	<u>Mucositis:</u> 12,6 % vs. 20,8 % p = 0,038	<u>Leucopenie:</u> 0 % vs. 4,4 % p = 0,034
Studer et al.	2006	80 vs. 34	18 Monate	dIMRT vs. OP+IMRT (RT: 60–70 Gy)	87 % (2a)	87 % (2a)	<u>Dermatitis:</u> 5 % <u>Xerostomie:</u> 10 % <u>Mucositis:</u> 15 % <u>Dysphagie:</u> 20 %	<u>Xerostomie:</u> 18 %
Turaka et al.	2010	176 (29 % postop.).	20 Monate	OP+ IMRT PTV1: 60–66 Gy PTV2: 54 Gy	66 % (3a)	-	-	-
Chen et al.	2011	90	24 Monate	OP+ IMRT (54/66 Gy) (56 % Cis 3x)	80 %	79 %	-	-
Nutting et al. (PARSPORT)	2011	47	44 Monate	dRCHT vs. dIMRT (RT: 50–54 Gy/65 Gy)	-	-	<u>Mucositis:</u> 61 % vs. 63 % <u>Dysphagie:</u> 39 % vs. 49 % <u>Xerostomie:</u> 11 % vs. 28 %	<u>Mucositis</u> 22 % vs 24 % <u>Dysphagie:</u> 12 % vs. 9 %

Diskussion

Autoren	Jahr	Pat. (n)	Mediane Nachbeobachtung	Radiotherapie-/ Chemotherapie-Regime	Lokale Tumorkontrolle (%)	Überleben (%)	Akute Toxizität Grad 3/4	Späte Toxizität Grad 3/4
Geretschläger et al.	2012	53	2,3 Jahre	Op+IMRT (54/66 Gy) 50, 9%: RCHT (43 % Cis, 4 % Carbo.) 8 % Cetuximab)	79 %	73 %	66 %	11 %
Gupta et al.	2012	60	40 Monate	dRT (70 Gy) vs dIMRT (54/66 Gy)	88,2 %	80,5 %	<u>Xerostomie:</u> 89 % vs. 59 %	-
Setton et al.	2012	412 vs. 30	36,8 Monate	dIMRT (70 Gy) vs. OP+IMRT (66 Gy) (91 % RCHT: Cis;Carbo/5- FU;Cis/Bevacicumab)	-	84,9 % (3a)	<u>Mucositis:</u> 21 % <u>Dysphagie:</u> 16 % <u>Xerostomie:</u> 7 %	-
Fang et al.	2008	203	RT: 46 Monate IMRT: 40 Monate	RT (50,4 Gy + 10–15 Gy Boost) vs. dIMRT (50,4 Gy + 10–15 Gy Boost)	84,8 % (3a) vs. 84,2 %	81,7 % (3a) vs. 85,4 %	statistisch wie auch klinisch sig- nifikante Verbes- serungen in globaler QoL, Xerostomie	potenzieller Vorteil der IMRT während der Erholungsphase der akuten Toxizi- tät

Diskussion

Autoren	Jahr	Pat. (n)	Mediane Nachbeobachtung	Radiotherapie-/ Chemotherapie-Regime	Lokale Tumorkontrolle (%)	Überleben (%)	Akute Toxizität Grad 3/4	Späte Toxizität Grad 3/4
Eigene Studie	2017	115	60 Monate (Out- come) 16 Monate (Toxizität)	OP+ IMRT(60/66 Gy) (RCHT: Cis, andere)	75 % (5a)	53,4 % (5a)	<u>Mucositis:</u> RT: 42,9 % RCHT: 61,8 % <u>Dermatitis:</u> RT: 11,1 % RCHT: 10,9 % <u>Xerostomie:</u> RT: 9,5 % RCHT: 14,5 % <u>Dysphagie:</u> RT: 15,9 % RCHT: 47,3 %	keine

RT: Radiotherapie
 RCHT: Radiochemotherapie
 IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie
 dIMRT: definite Intensitätsmodulierte Radiotherapie
 Cis: Cisplatin
 Carbo: Carboplatin
 5-FU: 5-Fluoruracil
 ECE: extracapsular extension
 OP: Operation
 pN: pathologischer Lymphknotenbefall

5.1 Methodik

In die Datenerhebung wurden 118 Patienten rückblickend einbezogen, welche sich im Zeitraum von April 2007 bis Oktober 2010 an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten bzw. an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aufgrund eines malignen Tumors im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich einer kurativ intendierten Operation unterzogen. Obligat war die daran anschließende adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie. Die Strahlentherapie erfolgte im ausschließlichen adjuvanten und kurativen Behandlungskonzept. Das Bestrahlungsvolumen richtete sich nach der Lokalisation des Primärtumorsitzes, dem Lymphknotenmetastasenbesatz sowie dem potentiell möglich befallenen Lymphabflussgebiet. Bei 109 (92,4 %) Patienten erfolgte die Applikation der Intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (IMRT-SIB) im zweistufigen Dosiskonzept (60 Gy/66 Gy). 4 (3,4 %) dieser Patienten erhielten einen simultan integrierten Boost bis zur Gesamtdosis von 68 Gy. Bei 9 (7,6 %) Patienten wurde die intensitätsmodulierte Radiotherapie ohne simultan integrierten Boost im einstufigen Dosiskonzept ($D_{\text{Mittelwert}} = 60 \text{ Gy}$) durchgeführt.

Die Evaluation des Datenmaterials erfolgte an einem inhomogenen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und unterschiedlichen Tumormerkmalen. Die Datenerhebung wurde anhand stationärer und ambulanter Akten der jeweiligen Kliniken realisiert. Die Vorgabe des Datenmaterials und die damit verbundene Abhängigkeit von dessen Vollständigkeit beeinträchtigte die retrospektive Datenerfassung: Ambulanzakten wiesen teilweise unvollständige Einträge auf, so dass die Dokumentation der Akutnebenwirkungen vereinzelt lückenhaft ausfiel.

Die Patienten wurden 6 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie aus der strahlentherapeutischen Nachsorge in die ambulante fachärztliche Betreuung entlassen. Eine prospektive Dokumentation radiogener Spättoxizitäten und eine Erfassung des weiteren posttherapeutischen Verlaufes waren somit nicht gegeben. Sie erfolgten retrospektiv durch direkte Kontaktaufnahme mit den Patienten selbst, durch Anschreiben der weiterbehandelnden Ärzte, durch Einsichtnahme in auswärtige Arztbriefe oder Anschreiben von Standesämtern zur Erlangung von Todesdaten. Wiederholt bestand zudem ein unregelmäßiger Arzt-Patient-Kontakt.

Um auch die radiogenen Spätnebenwirkungen zu evaluieren bzw. abschätzen zu können, wurden im Jahr 2011 alle noch lebenden Patienten ($n = 82$; 69,4 %) im Rahmen eines telefonischen Interviews befragt und diese Informationen durch Einsichtnahme in die Nachsorgedokumentation der weiterbehandelnden Einrichtungen ergänzt. Dies erklärt die Amplitude der Nachbeobachtungszeit, deren Mittelwert sich auf 28,7 Monate (min. 11 Monate, max. 64 Monate) nach Therapiebeginn beläuft.

Da den ambulant betreuenden Ärzten kein einheitlich dokumentierter Bewertungsmaßstab für die Beurteilung von Spätnebenwirkungen vorlag, waren die diesbezüglichen Daten nur eingeschränkt bewertbar. Dies führte zusätzlich zu einer Verzerrung der posttherapeutischen Ergebnisse. Hier empfiehlt sich eine konsequente interdisziplinäre und dokumentationsorientierte Nachbeobachtung bzw. Nachbehandlung mit standardisiertem Vorgehen. Die Erhebung und Beurteilung von Nebenwirkungen kann zum einen subjektiv durch Befragung der Patienten anhand verschiedener Scores (RTOG, CTCAE, LENT-SOMA) erfolgen, zum anderen durch objektivierbare Methoden, wie der Messung des Speichelflusses, einer Speichelszintigraphie, endoskopischer Untersuchungen oder Durchleuchtung, erfolgen [35, 44]. Solcherart objektivierbare Methoden zur Evaluation von Dysphagie bzw. Xerostomie wurden beim vorliegenden Patientengut nicht angewandt. Die akuten wie späten Toxizitäten wurden am beobachteten Kollektiv anhand der CTCAE-Kriterien, Version 2.0 erhoben.

5.2 Patientengut

Das Patientenkollektiv umfasste 118 Patienten: 39 Frauen (33,1 %) und 79 Männer (66,9 %). Zum Zeitpunkt der histologischen Diagnosesicherung betrug das Alter des jüngsten Patienten 22 Jahre und das des ältesten 92 Jahre (Median 58 Jahre). Im Vergleich liegt das mediane Alter der RTOG- bzw. EORTC-Studie mit 56 bzw. 54 Jahren [28, 29] niedriger im Vergleich zum Würzburger Patientengut. Ursächlich für die Manifestation einer Tumorerkrankung im HNO-Bereich im 6. und 7. Dezennium ist eine Aufsummierung von endogenen und exogenen Noxen. Dem entgegenstehend weist Mackenzie et al. [45] eine zunehmende Inzidenz von jüngeren Patienten nach, die sich voraussichtlich auf einen ansteigenden Konsum von Alkohol und Nikotin in jüngeren Jahren, aber auch auf eine Virusassoziation zurückführen lässt. Männer waren mit 66,9 % des Kollektivs in der vorliegenden Studie doppelt häufiger betroffen als Frauen. Die Übersichtsarbeiten von

Cooper et al. 2004 und Bernier et al. 2004 wiesen ebenfalls einen erhöhten Anteil an männlichen Patienten (86 % bzw. 92 %) auf. Pelucchi et al. benennt einen erhöhten Konsum von Alkohol und Nikotin bei Männern gegenüber Frauen als Ursache für diese Ungleichverteilung [46]. In der Literatur wird aber auch eine zunehmende Angleichung der Geschlechtergruppen, insbesondere bei Oropharynx Tumoren, beschrieben.

5.3 Akut- und Spättoxizität

Ein Schwerpunkt der vorliegenden retrospektiven Analyse lag auf der Erfassung und Beurteilung akuter und später therapieassoziierter Nebenwirkungen von 118 an einem HNO-Tumor erkrankten Patienten, welche sich an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg einer adjuvanten intensitätsmodulierten Radio- bzw. Radiochemotherapie unterzogen.

Der Follow-up der Erhebung der Nebenwirkungen lag median bei 16 Monaten (Mittelwert 19,23 Monate). Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 82 (69,5 %) Patienten. 36 (30,5 %) Patienten entfielen somit für die Evaluation der Spättoxizität.

Es gibt eine Vielzahl von Systemen zur Klassifikation von Nebenwirkungen der Strahlentherapie bzw. der onkologischen Therapie [40]. Die Eingruppierungen der Akut- und Spätnebenwirkungen des Würzburger Patientengutes erfolgten in dieser Erhebung in Anlehnung an die „RTOG/EORTC Radiation Toxicity Criteria“ [47] bzw. an die CTCAE-Kriterien des National Cancer Institute, Version 2.0.

Die am häufigsten beobachtete höhergradige Frühtoxizität im vorliegenden Gesamtkollektiv ist die orale Mukositis Grad 3. Bis zum Zeitpunkt des Radiotherapieabschlusses entwickelten im Gesamtkollektiv 61 Patienten eine radiogene Mukositis Grad 3 (61,8 % RCHT; 42,9 % RT), 13 Patienten eine radiogene Dermatitis Grad 3 (10,9 % RCHT; 11,1 % RT), 14 Patienten boten eine akute Xerostomie Grad 3 (14,5 % RCHT; 9,5 % RT) und 36 Patienten entwickelten eine Dysphagie Grad 3 (47,3 % RCHT; 15,9 % RT). Grad-4-Akuttoxizität zeigte sich lediglich bei einem Patienten, der bis zum Abschluss der Radiochemotherapie (simultane cisplatinhaltige Chemotherapie; siehe auch Tabelle 17) eine radiogene Dermatitis Grad 4 ausbildete.

Cooper et al. bzw. Bernier et al. beschrieben 2004 im Rahmen der Studie RTOG 9501 bzw. EORTC 22931 schwerwiegende Grad 3/4 Akut-Mukositiden bei adjuvanter kombinierter Therapie und Anwendung einer 3D-konformalen Radiotherapientechnik mit einer Wahrscheinlichkeit von 40–77 % (behandelt mit RCHT) bzw. 20–34 % (behandelt mit alleiniger RT) [28, 29]. Die im Rahmen der PARSPORT-Studie (Nutting et al. 2011) publizierten Daten zur akuten Grad 3 Mucositis nach Intensitätsmodulierter Radiotherapie zeigten eine Rate von 61 % nach definitiver konventioneller Radiochemotherapie und 63 % nach definitiver IMRT. Hier liegen die eigenen Ergebnisse nach der Radiochemotherapie auf nahezu gleichem Niveau, mit 42,9 % akuter Mucositis Grad 3 nach alleiniger postoperativer IMRT im eigenen Kollektiv. Die beobachteten Ergebnisse von Studer et al. 2006 nach Anwendung von IMRT mit Mucositisraten 3. Grades von 15 % und Dermatitis Grad 3 von nur 5 % konnten in der vorliegenden Klientel nicht erreicht werden. Die Häufigkeit der akuten Xerostomie im Gesamtkollektiv der eigenen Untersuchung lag aber mit 9,5 % (RT) und 14,5 % (RCHT) im Vergleich zu Nutting et al. 2011 bzw. Studer et al. 2006 erkennbar niedriger.

Nicht selten führt die Schwere dieser Komplikationen zu einer Therapieunterbrechung und verlängert somit die Gesamtbehandlungszeit [48, 49]. Die Dauer der Radiotherapie im untersuchten Patientengut erstreckte sich median auf 42 (33–61) Tage. Nebenwirkungsbedingte Bestrahlungspausen wurden in dieser Klientel durch kompensatorische zusätzliche Bestrahlungen zum Radiotherapieabschluss ausgeglichen.

Zum zweiten Erhebungs-Zeitpunkt der Akutnebenwirkungen, sechs Wochen nach Radiotherapieabschluss, wurden höhergradige Toxizitäten im Haut- und Schleimhautbereich nicht mehr gefunden. Zudem wurde deutlich weniger Grad-3-Akuttoxizität hinsichtlich Ernährung und Dysphagie beschrieben. Grad-4-Nebenwirkungen wurden ebenfalls nicht mehr dokumentiert. Hier decken sich die eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur. In der Lebensqualitätsanalyse von Tribius et al. 2011 wird zunächst eine signifikante Verschlechterung aller Lebensqualitäts-Skalen während der akuten Phase einer multimodalen IMRT-Behandlung beschrieben, die sich 6–8 Wochen nach der Behandlung bereits sichtbar besserten und in der Tendenz vergleichbare Ergebnisse zeigten [50].

Im Würzburger Patientengut trat die akute radiogene Mucositis Grad 3 bei 42,9 % der Patienten mit alleiniger adjuvanter Radiotherapie und bei 61,8 % der Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie auf, also häufiger in der Radiochemotherapie-Gruppe. Dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne simultane Chemotherapie zeichnete sich auch in den Ergebnissen der EORTC-, der RTOG-Studie [28, 29] sowie der ARO-Studie ab. Letztere wiesen bei der Radiotherapie vs. Radiochemotherapie akute Grad-3- und Grad-4-Mucositiden bei nur 12,6 % (OP+RT) vs. 20,8 % (OP+RCHT) auf [31] (siehe auch die Literaturübersicht in Tabelle 23). Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass hier die Radiotherapie in geringerer Dosierung (50 Gy N0, 56 Gy N+ ohne ECE, 64 Gy N+ mit ECE) zur Anwendung kam.

Um festzustellen, ob die Gabe einer simultanen Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der erfassten Akut- bzw. Spättoxizitäten in unserer Studie hatte, wurde die Patientengruppe ohne simultane Chemotherapie mit denen mit einer simultanen Chemotherapie verglichen. Hier macht sich im eigenen Patientengut in der Ausprägung der akuten Mukositis zwischen beiden Gruppen ein schwacher Trend bemerkbar, der aber statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,084$, siehe dazu auch Tabelle 15). In der Literatur existieren nur spärliche Daten zur Ursachenforschung beim gehäuften Auftreten von Chemotherapie- bzw. Radiochemotherapie-induzierten Schleimhautkomplikationen. Diese werden z. B. mit einer Abnahme der Leukozytenzahl im Blut und einer damit verbundenen Verarmung der Mundschleimhaut an funktionsfähigen neutrophilen Granulozyten diskutiert. Zumindest wird ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der akuten Mucositis und der Zahl der neutrophilen Granulozyten in der Mundschleimhaut unter Radiochemotherapie vermutet [49] [51]. Eine Mucositis als Spätfolge wurde im Patientengut nicht dokumentiert.

Die akute radiogene Dermatitis wurde im eigenen Patientengut mit Grad 3 bei 11,1 % in der Gruppe der alleinigen Radiotherapie und mit 10,9 % in der Radiochemotherapiegruppe, also in ähnlicher Häufigkeit beschrieben. Bei nur einem Patienten wurde eine akute Grad-4-Dermatitis der bestrahlten Haut dokumentiert, und zwar zum Zeitpunkt der letzten Radiotherapiewoche. Dieser Patient erhielt simultan Cisplatin (kumulative Dosis 200 mg) Pala et al. dokumentierten 2012 in einer Einzelinstituts-Ergebnisanalyse von 100 postoperativ mittels konventioneller Radiotherapie und simultaner Chemotherapie behandelten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III/IV akute Dermatitis Grad 3/4 in 18 % der Fälle.

Die Grad-3-Dermatitiseraten unter den behandelten Patienten von nur 5 % bei Studer et al. 2006 unter IMRT und von nur 6 % bei De Arruda et al. unter IMRT mit simultan integrierem Boost erscheinen überragend gut. Chao et al. evaluierten 2004 bei 74 Patienten mit oropharyngealem Karzinom und IMRT-behandelten Patienten 20,3 % Grad 3/4 Hauttoxizität [52-55]. Die Rate der höhergradigen akuten Hautreaktionen im eigenen Kollektiv liegt somit in der Bandbreite der genannten Publikationen. Der Einfluss einer Chemotherapiegabe auf die Ausprägung einer akuten Dermatitis erwies sich im eigenen Kollektiv als signifikant ($p = 0,043$). Dies steht im Einklang mit der Literatur (Tabelle 15).

Weitere typische Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität des Patienten unter und nach Ende einer Radio(chemo)therapie stark beeinflussen, sind Mundtrockenheit (Xerostomie) und Dysphagie mit Aspirationsneigung [56, 57]. Eisbruch et al. [34] zeigten 1999, dass ab einer mittleren Dosisbelastung (D_{mean}) der gesamten Parotis von 20–26 Gy ein starker Anstieg der Xerostomieraten zu verzeichnen ist. Kann die kontralaterale Parotis mittels Anwendung der IMRT geschont werden, kommt es zu einer signifikanten Verringerung der Mundtrockenheitsraten im Vergleich zur konventionellen Radio(chemo)therapie [58]. 2010 erschien die Empfehlung von Deasy et al. [59] im Rahmen der QUANTEC-Analysen, bezüglich der Parotisschonung eine $D_{\text{mean}} \leq 20$ Gy für die kontralaterale Parotis und eine $D_{\text{mean}} \leq 25$ Gy für beide Parotiden anzustreben. Im vorliegenden Würzburger Patientenkollektiv wurde eine ipsilaterale Parotis-Schonung mit einer $D_{\text{mean}} \leq 26$ Gy angestrebt (siehe Tabelle 13).

In der 6. und letzten Radio(chemo)therapie-Woche wurde bei 33,3 % der Patienten (alleinige RT) bzw. 40,0 % der Patienten (RCHT) eine akute Xerostomie Grad 1 beobachtet; eine akute Grad-2-Xerostomie wurde bei 39,7 % (alleinige RT) bzw. 36,4 % (RCHT) der Patienten verzeichnet. Eine höhergradige Toxizität mit akuter Xerostomie Grad 3 zeigte sich lediglich bei 9,5 % der Patienten mit alleiniger adjuvanter Radiotherapie und bei 14,5 % der Patienten, die mit postoperativer Radiochemotherapie behandelt wurden. Grad 4 Xerostomie wurde nicht dokumentiert. Die eigenen Daten erweisen sich bezüglich einer höhergradigen Xerostomie als vergleichbar mit Studer et al. 2006 (akute Xerostomie Grad 3: 10 %) und erreichten nach IMRT sogar bessere Ergebnisse als Nutting et al. 2011 (akute Xerostomie Grad 3: 28 %) [53, 60]. In der Einzelinstitutsanalyse von Geretschläger et al. 2012 zu 53 an Oropharynxkarzinomen erkrankten Patienten, die postoperativ mittels kombinierter Therapie (IMRT+ CHT) behandelt wurden, wurde gar keine

akute Xerostomie Grad 3 beschrieben, jedoch als Spätnebenwirkung bei 6 % der Patienten beobachtet [61].

Der Einfluss einer Chemotherapiegabe auf die Ausprägung einer akuten Xerostomie erwies sich im eigenen Kollektiv als nicht signifikant (Tabelle 17).

Der deutlich höhere Anteil an Patienten in dieser Arbeit, die nach Ende der RT nicht mehr unter einer höhergradigen Xerostomie leiden, korreliert mit den existierenden Daten, dass die IMRT die Parotisschonung verbessern und damit eine Senkung der Xerostomieraten erreichen kann [36, 37]. Die Schonung beider Parotiden wird von Tribius et al. [62] und Desay et al. [59] empfohlen, gelingt jedoch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit ausgedehntem LK-Befall nur eingeschränkt. Deasy et al. [59] empfehlen zudem die Schonung der Submandibulardrüsen. Statistisch signifikante Prädiktoren für die Entstehung einer Xerostomie sind die D_{mean} der Parotiden, der Submandibulardrüsen ($D_{\text{mean}} < 50$ Gy kontralateral) und der Mundhöhle ($D_{\text{mean}} < 40$ Gy) [63]. Die Berechnung des Einflusses einer Chemotherapie-Gabe auf die Ausprägung einer akuten wie späten Xerostomie ergab keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 15). Aufgrund bereits oben genannter, methodisch bedingter Ursachen wurde im vorliegenden Patientengut die exakte Beurteilung der späten Xerostomie sowie der Spätfolgen im Allgemeinen etwas beeinträchtigt. Hohe Toxizitätsgrade konnten aber zuverlässig abgegrenzt werden. Zum Zeitpunkt des Follow-up 2011 war lediglich nur noch bei je einem Patienten (jeweils 1,2 %) mit alleiniger RT bzw. RCHT eine Xerostomie Grad 3 zu evaluieren.

Neben der Xerostomie hat die Dysphagie – auf dem Boden einer radiogen induzierten Pharyngitis bzw. Ösophagitis – einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten [64].

Im Würzburger Patientengut entwickelten bis zum Abschluss der Radio(chemo)therapie insgesamt 36 Patienten (30 %) eine akute Dysphagie Grad 3, davon 15,9 % in der alleinigen postoperativen Radiotherapiegruppe und 47,3 % in der postoperativen Radiochemotherapiegruppe ($p = 0,002$).

Es wurde weder eine akute noch eine späte radiogene Dysphagie Grad 4 beobachtet (siehe Abb. 13). Zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Radiotherapieabschluss war bereits ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen bezüglich der Ausprägung einer höhergradigen Dysphagie: Grad-3-Spättöxizität wurde nur noch bei insgesamt bei 4,8 % der Patienten (ohne

Chemotherapie) und 3,8 % (mit RCHT) beobachtet. Interessanterweise zeigte sich der Anteil der Patienten mit radiogener Dysphagie Grad 1 und 2 zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Abschluss der Radio(chemo)therapie etwas höher als zum Abschluss der Radio(chemo)therapie (siehe auch Abb. 13 und 14). Studer et al. beschreiben 2006 zur akuten Dysphagie Grad 3 und 4 Häufigkeiten von nur 20 % unter Anwendung der IMRT, also bessere Ergebnisse. Nutting et al. 2011 (PARSPORT-Studie) geben dagegen die höhergradige Dysphagie nach IMRT mit einer Häufigkeit von 49 % an [53, 60].

Postoperativ ist Dysphagie im Wesentlichen bedingt durch Strukturveränderungen in der Schluckstraße und dadurch ausgelöste Koordinationsstörungen beim Schluckakt. Als Hauptursache für radiogen bedingte Schluckbeschwerden unter bzw. nach einer Strahlenbehandlung zeigt sich nach Eisbruch et al. 2004 die postradiogen bedingte Einengung der Pharynx- und Larynxkonstriktoren [65]. Levendag et al. 2007, aber auch Jensen et al. 2006 beschreiben, dass signifikante Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Schluckbeschwerden und Dosis-Volumen-Histogramm-Parametern der anatomischen Strukturen bestehen [66, 67]. Neben Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch Koordinationsstörung beim Schlucken, fördert eine Dysphagie die Aspirationsneigung, die zu Aspirationspneumonien führen kann. Um diese Komplikationen zu vermeiden, die nutritive Versorgung des Patienten zu gewährleisten und nicht zuletzt um Therapiepausen zu vermeiden, erfolgte die PEG-Anlage im eigenen Patientengut vorsorglich. Nach operativ bedingter gestörter Anatomie und Organfunktion und aufgrund der zusätzlich zu erwartenden radiogenen Nebenwirkungen erhielten insgesamt 98 (83,1 %) Patienten prophylaktisch vor Beginn der Radio(chemo)therapie die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG). Bei 20 Patienten (16,9 %) wurde keine PEG angelegt. Bei 10 (8,5 %) dieser Patienten ohne PEG befand sich der Tumorsitz im Nasen-/Nasennebenhöhlenbereich. Die prophylaktische Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Silander et al. 2012 zeigten in einer randomisierten Studie, dass die prophylaktische Anlage einer PEG eine signifikant bessere posttherapeutische Lebensqualität schafft sowie das Auftreten von Mangelernährung vermindert [68]. Dies wurde von Assenat et al. 2011 [69] bestätigt. Jedoch wurde dieser Ansatz in der retrospektiven Studie von Langmore et al. 2012 bestritten [70]: In dieser Untersuchung von 59 Patienten konnte durch die prophylaktisch angelegte PEG kein Vorteil hinsichtlich Mangelernährung und Lebensqualität evaluiert werden.

Ein Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Daten zur therapiebedingten Akut- und Spättöxizität ist erschwert, da die Studien der vorhandenen Literatur heterogene Patientenpopulationen, unterschiedliche Zeitpunkte für Messungen bzw. Nebenwirkungsbeurteilungen und eine Vielzahl von Instrumenten zur Bestimmung der Lebensqualität-Bewertung aufweisen.

In der Übersichtsarbeit von Tribius et al. 2011 zeigt sich auf Grundlage mehrerer prospektiv und retrospektiv untersuchter Studien, dass die mit IMRT behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen in mehreren wichtigen Lebensqualitätsdomänen im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie aufweisen, einschließlich Dysphagie und Xerostomie [50, 71-74]. In der frühen Periode nach der Radiotherapie verschlechterten sich zwar zunächst sowohl die Lebensqualitätsscores wie die Xerostomie in beiden Gruppen signifikant. Nach 6 Monaten verbesserten sie sich jedoch im Laufe der Zeit bei den IMRT-Patienten signifikant, während nach der Standard-RT kein Trend zur Verbesserung gefunden wurde [71]. Dies deutet sich auch in den eigenen Xerostomie-Toxizitätsdaten an und weist darauf hin, dass die Ergebnisse besonders hinsichtlich der Ausprägung einer späten Xerostomie nach IMRT genau zu beurteilen sind. Sie sollten spätestens 6 Monate nach der Therapie ausgewertet werden. Zudem könnten Patienten darauf hingewiesen und ermutigt werden, dass sich eine frühe posttherapeutische Xerostomie nach IMRT wahrscheinlich innerhalb von mehreren Monaten deutlich verbessert.

5.4 Überleben und lokoregionäre Kontrolle

Gesamtüberleben

Eines der wichtigsten onkologischen Therapieziele ist die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Das geschätzte 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberleben des betrachteten Patientenkollektivs betrug 69,4 % bzw. 53,4 %. Betrachtet man das Gesamtüberleben nach postoperativer Intensitätsmodulierter Radiotherapie in der Literatur [53, 61, 75-77], so zeigt sich eine Spannweite zwischen 79 % und 87 %.

5-Jahres-Überlebensdaten älterer Untersuchungen, beispielsweise Bernier et al. 2004 [28] mit 40 % (konventionelle Radiotherapie) und Pfreundner et al. 2000 [13] mit 45 % (IMRT) unterscheiden sich kaum vom aktuell ausgewerteten, prognostisch eher ungünstigen Patientenkollektiv (53,4 %).

Daten zu Ergebnissen der IMRT-Nutzung im postoperativen Konzept bei Kopf-Hals-Tumoren sind sehr begrenzt [78] im Vergleich zur primären Bestrahlung von oropharyngealen und nasopharyngealen Tumoren, für die die IMRT in kooperativen Studien getestet wurde (sowohl Phase II als auch III) [60, 79] und auch in großen retrospektiven [80] und multiinstitutionellen Settings [81]. Nach Abschluss der bedeutenden RTOG 95-01-Studie zur postoperativen Radiochemotherapie [30], initiierte die RTOG drei weitere postoperative Studien. Die Überlebensdaten der Patienten, die im Rahmen der randomisierten Phase-II-Studie (RTOG-0234) behandelt wurden, welche die gleichzeitige Radiochemotherapie und Cetuximab-Gabe im Rahmen der postoperativen Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Systems [82] untersucht, zeigen bei einer Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren eine Gesamtüberlebenszeit für den Cisplatin-Arm mit 69 % und für den Docetaxel-Arm mit 79 %, somit insgesamt ein vergleichsweise günstiges Ergebnis. Dieses Ergebnis konnte mit dem Würzburger Patientengut nicht erreicht werden: Obwohl es einen vergleichbaren Anteil an Tumoren mit T2–4 aufwies (T2 RTOG 0234: 34 %, Würzburg: 38 %; T3 RTOG 0234: 20 %, Würzburg: 21 %; T4 RTOG 0234: 32 %, Würzburg 26 %), lag der Anteil der Patienten mit N2b- bzw. N2c-Status in der RTOG-Kohorte sogar höher (N2b RTOG 0234: 64 %, Würzburg 28 %; N2c RTOG 0234: 22 %, Würzburg 12 %). Dies kann darauf hindeuten, dass die Verwendung eines Taxans vorteilhaft sein könnte bzw. dass der höhere Anteil an prognostisch günstigeren Oropharynxkarzinomen (RTOG-0234: 39,2 %, Würzburg: 15,2 %) und im Mittel jüngeren Patienten zu einem verhältnismäßig günstigeren Gesamtüberleben geführt hat. Studieneinschluss fanden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im UICC-Stadium III-IV nach totaler Resektion und/oder positiven Schnitträndern und/oder extrakapsulärer Ausdehnung und/oder positiver Lymphknotenmetastasierung. In der RTOG-Studie erhielten die Patienten einmal wöchentlich Cetuximab sowie Cisplatin 30 mg/m² oder Docetaxel 15 mg/m² einmal pro Woche. Die Radiotherapie erfolgte von 58 Gy bis zur maximalen Dosis von 66 Gy über 5,5 bis 6,5 Wochen. Nach einer Studienänderung im November 2005 wurde nach der initial zunächst zwei- bzw. dreidimensionalen Bestrahlungsplanung die Anwendung der IMRT zugelassen. Erst zwei weitere, aktuell noch aktive Studien (RTOG 920 und 1216) sind IMRT-basierte Studien.

Im Folgenden wurden Faktoren gesucht, welche einen Einfluss auf das Überleben und die Rezidivfreiheit haben könnten.

Als prognostisch relevante Parameter erwiesen sich im eigenen Patientenkollektiv in der Univarianz-Analyse mittels Kaplan-Meier-Plots das postoperative T- und N-Stadium, der UICC-Status, der Resektionsstatus wie auch das Gesamttumorvolumen mit signifikantem Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben (siehe Tabelle 16). In der multivariaten Analyse (Tabelle 18) wurde dieser Einfluss nur für das Gesamttumorvolumen gestützt.

Bei differenzierter Betrachtung der T- und N-Stadien waren höhere T-Stadien (T1: 69,2 %, T2: 64,7 %, T3: 40 %, T4: 30 %) wie auch höhere N-Stadien (N0: 63,5 %, N1: 46,7 %, N2a: 60 %, N2b: 41,9 %, N2c: 27,3 %) nach 5 Jahren mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert. Tourneau et al. stellten 2005 nach einer retrospektiven Studie an 621 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren fest, dass das pathologische T-Stadium das Gesamtüberleben in ihrem Kollektiv signifikant beeinflusste ($p < 0,0001$). Danach lagen die Überlebensraten für Patienten mit pT1-, pT2-, pT3- und pT4-Stadium bei 68 %, 50 %, 34 % und 20 % [83]. Vergleichbare Beobachtungen berichten auch Steinmann et al. 2009, welche 103 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren jedoch mittels konventioneller Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie behandelten. T1/2-Stadien resultierten in signifikant höheren Überlebensraten als T3/T4a/b-Stadien ($p = 0,009$) [84].

Bei HNO-Tumoren ist der Endpunkt Gesamtüberleben eingeschränkt für die Beurteilung der Therapieeffektivität geeignet, da Comorbiditäten und Zweitkarzinome erheblich ins Gewicht fallen. Langjähriger Alkohol- und Tabakkonsum ist ebenfalls für Zweitkarzinome pathogenetisch relevant. Zusätzlich verursachen diese Noxen eine Reihe nicht maligner, aber dennoch lebenslimitierender Erkrankungen wie z. B. COPD, arterielle Verschlusskrankungen, ethyltoxisch bedingte Organschäden mit entsprechenden funktionellen Einschränkungen sowie hirnorganische Psychosyndrome.[85].

Im untersuchten Patientengut verteilte sich die Resektionsstatus wie folgt: R0-Resektionen erfolgten bei 45,7 % der Patienten, R1-Resektionen bei 34,7 %, R2-Resektionen bei 2,5 %, R < 3mm (knapp) an 15,2 %. In der univariaten Analyse ließ sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben nachweisen. Dieser Nachweis ergab sich dagegen bei der multivariaten Untersuchung nicht. In der aus der eigenen Klinik publizierten Vorläufer-Analyse von Pfreundner et al. 2000 [13] wurde der Einfluss des Resektionsstatus sowie der Dosierung der Radiotherapie auf das Überleben und die lokale Tumorkontrolle gezeigt. Postoperative Dosierungen von mehr als 68 Gy

für Patienten mit R1- oder R2-Resektionsstaus bzw. Dosis-Applikationen bis zu 66 Gy für Patienten mit knappem Resektionstatus ($R < 3$ mm) verbesserten das Ergebnis [13]. Im jetzt untersuchten Patientengut sollten die damaligen Schlussfolgerungen umgesetzt werden. Die Patienten erhielten – dem angenommenen höchsten Risiko der Tumorausbreitung entsprechend – eine Gesamtdosis von 66 Gy in 30 Fraktionen. Dies wurde im Boostvolumen realisiert. Die Dosisverschreibung erfolgte jeweils auf die 95%-Isodose, d. h.: In 95 % des Boostvolumens wurde eine Dosis von 66 Gy erreicht bzw. überschritten. Ein Zielvolumen 2. Ordnung (Planungszielvolumen 1) umfasste Bereiche um das Boostvolumen als Gebiet mit möglicher Tumorausbreitung, in der Regel den Bereich der Neck-Dissektion und der potentiell befallenen, gegebenenfalls nicht operierten regionären Lymphabflussgebiete. Bei Einzeldosen von 2,0 Gy kam hier eine Gesamtdosis von 60 Gy in 30 Fraktionen zur Anwendung. Die Dosis von 66 Gy in 30 Fraktionen und 6 Wochen, bezogen auf die umschließende Isodose, stellt eine moderate Dosisescalation gegenüber der früheren Vorgehensweise dar und entspricht biologisch etwa 70–72 Gy im Vergleich. Pfreundner et al. ermittelten ein Gesamtüberleben von 45 % nach 5 Jahren. Zudem zeigte sich das aktuelle 5-Jahres- Gesamtüberleben von 53,4 % günstiger.

Bemerkenswert ist dabei das deutlich bessere Gesamtüberleben nach 3 und 5 Jahren in der aktuellen Patienten-Kohorte der knapp resezierten Patienten ($R < 3$ mm) im Vergleich zu den Patienten mit R0- bzw. R1-Status (siehe Tabelle 20): Die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate erreicht nun bei Patienten mit knappem Resektionsstatus mit 78,3 % und 69,6 % ein deutlich höheres Niveau gegenüber der Kohorte der R1-resezierten Patienten. Das Überleben der R1-resezierten Patienten belief sich auf 50 % nach 3 Jahren bzw. 45 % nach 5 Jahren. Diese im eigenen Patientengut erhobenen Ergebnisse heben die Bedeutung der Untersuchungen von Pfreundner et al. 2000 für die Prognose von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes hervor. Bei der postoperativen Radiotherapie sollte eine Behandlung mit eher hohen Dosen im Hochrisikogebiet angewendet werden. Die Verhinderung von Lokalrezidiven bei R0- und R1-resezierten Tumoren ist für das Überleben relevant. R1- und R2-Resektionen korrelieren mit der Ausdehnung und dem Volumen der Tumorerkrankung und der entsprechenden Herausforderung für die chirurgische Resezierbarkeit [13].

Der Einfluss des Gesamttumorvolumens (Primärtumorvolumen + Lymphknotenmetastasenvolumen) auf das Gesamtüberleben erwies sich in univariater ($p = 0,001$) wie in multivariater Analyse ($p = 0,016$) als statistisch signifikant. So waren Gesamttumorvolumina ab 22 ml ($n = 27$) mit einer geringeren 3- und 5-Jahres-Überlebens- und Tumorkontrollrate verbunden (siehe Tabellen 16 und 17). Willner et al. hoben bereits 1999 das Tumorumfassen als einen wichtigen prognostischen Faktor zur Kontrolle von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich hervor und wiesen darauf hin, dies bei der Planung des therapeutischen Vorgehens und der Dosisberechnung zu berücksichtigen [86]. Auch Studer et al. 2007 erklärten das Tumorumfassen (GTV) als wichtigsten Prognose-Indikator bei HNO-Patienten, die mit IMRT behandelt wurden [87].

Lokoregionäre Tumorkontrolle

Bis zum Abschluss der Datenerhebung im Juli 2016 entwickelten 17 Patienten (14,7 %) ein lokales Tumorzidiv. Folglich waren 85,2 % des Patientenkollektivs zu diesem Zeitpunkt lokalrezidivfrei. Die Berechnungen ergaben eine geschätzte lokoregionäre Tumorkontrolle von 84,3 % nach 3 Jahren und von 82,9 % nach 5 Jahren (siehe Tabelle 17). 5 (4,3 %) jener Patienten entwickelten ein Tumorzidiv im lokalen Tumorbett, bei 7 (6,0 %) der Patienten kam es zu einem Rezidiv im lokoregionären Lymphabflussgebiet, 5 (4,3 %) Patienten rezidierten sowohl im Tumorbett als auch lokoregionär. Unser Patientenkollektiv umfasste 51 Patienten (43,2 %) mit Tumoren im Mundhöhlenbereich. 4 dieser Patienten wiesen ein lokales Rezidiv auf.

Langzeitdaten zum Überleben und zur lokalen bzw. lokoregionären Tumorkontrolle für postoperativ mittels IMRT behandelte Patienten mit HNO-Tumoren sind selten. 2-Jahresdaten aus postoperativen IMRT-Kohorten liegen zwischen 83–95 % bzw. 79–90 % [61, 75, 77, 88]. Während Studer et al. 2006 bei einem medianen Follow-up von 18 Monaten nach 2 Jahren eine lokale und regionäre Kontrolle von 91 % und 97 % erzielten, dokumentierten Turaka et al. 2010 [89] eine lokoregionäre 3-Jahres-Kontrolle von 66 %. Studer und Kollegen untersuchten von Januar 2002 bis Dezember 2004 ein Patientenkollektiv von 115 Patienten (70 % primäre, 30 % postoperative Therapie), welche mittels SIB-IMRT (5–6x 2 Gy/Woche bis 60–70 Gy, 5x 2,2 Gy/Woche bis 66–68,2 Gy (RTOG Protokoll H-0022) oder 5x 2,11 Gy/Wo bis 69,6 Gy) behandelt wurden und in 78 % aller

Fälle eine simultane Chemotherapie erhielten [53]. Turaka et al. 2010 [89] hingegen untersuchten 176 Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen, welche mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie und simultan integriertem Boost behandelt wurden, davon aber nur 29 % im postoperativen Konzept (PTV1: 60–66 Gy; PTV2: 54 Gy). Shakam et al. 2011 veröffentlichten 5-Jahres-Ergebnisse von 82 % LRC mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten in einer gemischten Kohorte von adjuvanten und definitiven Patienten. Wang et al. beschrieben 2013 eine LRC von 84 % (70,5 % OS) nach 4 Jahren. 88 Patienten mit Mundhöhlen- (n = 77) und oropharyngealem (n = 11) Karzinom unterzogen sich einer postoperativen Radiotherapie: IMRT (n = 44), aber auch konventionelle RT (n = 44). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 53 Monate [90]. Die lokoregionäre Tumorkontrolle im eigenen Kollektiv erreichte somit im Vergleich zu den genannten Publikationen ein sehr gutes Niveau.

Der Nodalstatus, der Resektionsstatus, das Vorhandensein einer perinodalen Infiltration sowie das Gesamttumorvolumen zeigten im eigenen Kollektiv in univariater Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivfreiheit. In der multivariaten Analyse tumorspezifischer Parameter ergab sich ein signifikanter Einfluss lediglich für das Gesamttumorvolumen (siehe Tabelle 19). So waren im Vergleich zu Gesamttumorvolumina bis 22 ml größere Volumina mit einer geringeren 3- und 5-Jahres-Tumorkontrolle verbunden (siehe Tabelle 17). Die Arbeitsgruppe um Studer bezeichnete 2011 das Gesamttumorvolumen als verlässlichsten Einflussfaktor auf die lokale Tumorkontrolle in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mit IMRT und/oder systemischer Therapie [91]. In den Ergebnissen von Lok et al. 2012 korrelierten jeweils Primärtumorvolumen und T-Stadium mit der lokalen Kontrolle [92]. Es ist jedoch zu beachten, dass sich beide Gruppen auf Analysen definitiv therapierter und nicht postoperativ behandelter Patientenkohorten stützten.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das an der Universität Würzburg angewandte postoperative Therapiekonzept der Intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost in Verbindung mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren dem aktuellen Therapiestandard entspricht und sich die Ergebnisse – hinsichtlich der Ausprägung von Frühtoxizitäten wie der akuten radiogenen Mucositis, Dermatitis und Dysphagie – mit denen der verglichenen Literatur auf einem guten

Niveau befinden. In Bezug auf die Ausprägung bzw. Häufigkeit der akuten wie auch späteren Xerostomie konnten im eigenen Patientengut im Publikationsvergleich in akuter wie später Situation ähnliche, teils auch bessere Ergebnisse beobachtet werden. Der höhere Anteil an Patienten in dieser Arbeit, die nach Ende der RT nicht mehr unter einer höhergradigen Mundtrockenheit leiden, korreliert mit den existierenden Daten dazu, dass die IMRT die Parotisschonung verbessern und eine Senkung der Xerostomieraten erreichen kann. Sieht man in die Literatur, verschlechterten sich zwar in der frühen Periode nach der IMRT zunächst sowohl die Lebensqualitätsscores, insbesondere die Xerostomie signifikant. Nach 6 Monaten verbesserten sie sich aber im Laufe der Zeit, während nach der Standard-RT kein Trend zur Verbesserung gefunden wurde [71]. Dies deutet sich auch in den eigenen Daten zur radiogenen Mundtrockenheit an. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sich eine frühe posttherapeutische Xerostomie nach IMRT wahrscheinlich innerhalb von mehreren Monaten deutlich verbessern kann.

Die Anwendung der IMRT mit simultan integriertem Boost im angewandten postoperativen Dosiskonzept bestätigte sich als sicher und effektiv hinsichtlich des Überlebens und der lokoregionären Kontrolle. Die geschätzten 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten erreichten zwar nicht die Werte aus randomisierten Studien, in denen die IMRT zur Anwendung kam, zeigten aber bezüglich der lokoregionären Kontrollraten ein sehr gutes Niveau. Das dürfte darauf zurückzuführen sein, dass in unserer Arbeit ein vergleichsweise ungünstiges und nicht selektioniertes Patientengut (hoher Anteil an Hypopharynxkarzinomen und multimorbiden Patienten) betrachtet wurde. Auswertungen zu Überleben und lokoregionärer Kontrolle an selektierten Patientenkollektiven mit HNO-Tumoren werden in Würzburg bereits durchgeführt.

Die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate erreichte bei Patienten mit knappem Resektionsstatus mit 78,3 % und 69,6 % ein höheres Niveau im Vergleich zur Kohorte der R1- sowie der R0- resezierten Patienten. Das Überleben R1-resezierter Patienten belief sich auf 50 % nach 3 Jahren bzw. 45 % nach 5 Jahren, das der R0-resezierten Patienten auf 66,0% und 53,2%. Dies ist aber nicht einer erhöhten Lokalrezdivrate geschuldet, sondern ein Korrelat der insgesamt fortgeschritteneren Tumorerkrankung. Insofern war das prätherapeutische Tumolvolumen der stärkste Prognosefaktor. Bei der postoperativen Radiotherapie sollte eine Behandlung mit an die Tumorausdehnung angepassten Dosen zur Anwendung

kommen. Das unmittelbare Tumorbett sollte unabhängig vom Resektionsgrad mit einer biologisch ausreichend hohen Dosis behandelt werden.

Als Schwächen der vorliegenden Analyse sind ihr inhomogenes Patientengut und der retrospektive Ansatz mit demgemäß erschwerter Datenerfassung und teilweise lückenhafter Dokumentationen zu werten. Die im vorgetragenen Therapiekonzept behandelten Patienten wurden 6 Wochen nach Radiotherapieabschluss aus der strahlentherapeutischen Nachsorge in die ambulante fachärztliche Betreuung entlassen. Damit waren eine prospektive Dokumentation radiogener Spättoxizitäten und eine Erfassung des weiteren posttherapeutischen Verlaufes nicht gegeben. Deshalb erfasst die hier nachgeholt sorgfältige Erhebung ein breiteres Zeitspektrum. Ein Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Daten zur therapiebedingten Akut- und Spättoxizität mit der vorhandenen Literatur ist wegen mehrerer Faktoren erschwert, und zwar aufgrund allgemein heterogener Patientenpopulationen, unterschiedlicher Zeitpunkte für Messungen bzw. Nebenwirkungsbeurteilungen und einer Vielzahl von Instrumenten zur Bestimmung der Lebensqualität-Bewertung. Die Stärke dieser Untersuchung liegt in der standardisierten IMRT-Konturierung und Planerstellung unter strenger Berücksichtigung der Risikoorgane (Zielvolumenkonzept) und der einheitlichen Dosisverschreibung, die an einem relativ großen Patientengut zur Anwendung kamen.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 118 Patienten (39 Frauen (33,1 %) und 79 Männer (66,9 %)) mit Tumoren der Kopf-Halsregion retrospektiv untersucht, welche sich 2007 bis 2010 an der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten bzw. an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aufgrund eines malignen Tumors im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich einer kurativ intendierten Operation unterzogen. Die Strahlentherapie erfolgte mit kurativem Ziel. Bei 92,4 % der Patienten erfolgte eine Intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (IMRT-SIB) mit zwei Dosisstufen (60 Gy/66 Gy). 46,6 % der Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium III und IV wurden risikoadaptiert simultan mit einer Chemotherapie behandelt. Bei 53,4 % erfolgte allein eine adjuvante Radiotherapie. Alle 118 Patienten wurden hinsichtlich ihrer therapieassoziierten Nebenwirkungen retrospektiv analysiert. Der Follow-up der Dokumentation der Nebenwirkungen endete im Dezember 2011 und lag median bei 16 Monaten. Zum Abschluss der Erhebung später Nebenwirkungen lebten noch 82 (69,5 %) Patienten. Die Aufnahme der Überlebensdaten und der lokoregionären Kontrolle wurde im Juli 2016 abgeschlossen. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate.

Spätnebenwirkungen Grad 3 und 4

Die am häufigsten beobachtete höhergradige Frühtoxizität war die orale Mukositis Grad 3. Bis Abschluss der Radiotherapie entwickelten im Gesamtkollektiv 61 Patienten eine radiogene Mukositis Grad 3 (61,8 % RCHT; 42,9 % RT), 13 Patienten eine radiogene Dermatitis Grad 3 (10,9 % RCHT; 11,1 % RT), 14 Patienten boten eine akute Xerostomie Grad 3 (14,5 % RCHT; 9,5 % RT) und 36 Patienten entwickelten eine Dysphagie Grad 3 (47,3 % RCHT; 15,9 % RT). Grad-4-Akuttoxizität zeigte sich lediglich bei einem Patienten.

Zum Zeitpunkt sechs Wochen nach Radiotherapieabschluss wurden bereits deutlich weniger Grad-3-Akuttoxizitäten hinsichtlich Ernährung und Dysphagie beschrieben. Im Haut- und Schleimhautbereich waren sie abgeheilt.

Zum Zeitpunkt der Erfassung der Spätnebenwirkungen (Last Follow-up 2011) wurde bei 2,8 % (alleinige RT) bzw. bei 4,2 % (RCHT) der Patienten eine Xerostomie Grad-3 beobachtet. 5,4 % (RT) bzw. 12,5 % (RCHT) gaben eine Dysphagie Grad 3 an, 8,1 % (RT)

bzw. 12,5 % (RCHT) beklagten noch Störungen der Nahrungsaufnahme Grad 3. 2,8 % (RT) bzw. 16,7 % (RCHT) boten eine Heiserkeit Grad 3.

Die eigenen Daten v. a. zur Mundtrockenheit stimmen mit der Literatur darin überein, dass die IMRT die Parotisschonung verbessern und damit eine Senkung der Xerostomieraten erreichen kann. Auch die Erhöhung später Einbußen in der Schluck- und Kehlkopffunktion bei simultaner Chemotherapie ist beschrieben worden.

Tumorwirkung

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum für die lokoregionäre Kontrolle und das Überleben betrug 60 Monate. Das 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberleben des betrachteten Patientenkollektivs betrug 69,4 % bzw. 53,4 %. Bei 16 Patienten (13,9 %) wurden Fernmetastasen diagnostiziert, Zweit- und Dritttumoren traten bei insgesamt 4 Patienten (3,4 %) auf.

Gesamtüberleben

In Bezug auf das Überleben ergab sich in erster Linie eine statistische Signifikanz für das UICC-Stadium IV (entspricht einem ausgeprägteren Lymphknotenbefall) sowie für das Gesamttumorvolumen bei Überschreiten von 22 ml. Der Resektionsstatus war zwischen den Gruppen R0 und R1 bei überlappenden Konfidenzintervallen nicht mehr signifikant. Auch die Durchführung einer Chemotherapie zeigte nur noch einen starken, allerdings negativen Trend, was die Imbalance des Patientenkollektivs widerspiegelt.

Als prognostisch relevante Parameter erwiesen sich im eigenen Patientenkollektiv in der Univarianz-Analyse das postoperative T-Stadium, das N-Stadium, der UICC-Status, der Resektionsstatus sowie das Gesamttumorvolumen mit signifikantem Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben. In der multivariaten Analyse ist jedoch nur noch das Gesamttumorvolumen signifikant. So waren Gesamttumorvolumina mit einer Größe von mehr als 22 ml mit einer signifikant geringeren 3- und 5-Jahres-Überlebens- und Tumorkontrollrate verbunden.

Lokoregionäre Kontrolle

Bis zum Abschluss der Datenerhebung im Juli 2016 entwickelten 17 Patienten (14,7 %) ein lokales Tumorrezidiv. 85,2 % des Patientenkollektivs waren zu diesem Zeitpunkt lo-

kalrezidivfrei. 5 (4,3 %) jener Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv im lokalen Tumorbett, bei 7 (6,0 %) der Patienten kam es zu einem Rezidiv im lokoregionären Lymphabflussgebiet, 5 (4,3 %) Patienten rezidierten sowohl im Tumorbett als auch lokoregionär. Die Berechnungen ergaben eine geschätzte lokoregionäre Tumorkontrolle von 84,3 % nach 3 Jahren und von 82,9 % nach 5 Jahren. Durch die Anwendung dieses risikoadaptierten Konzepts, wie es in der vorliegenden Patientenklientel zur Anwendung kam, war es möglich, die lokale Tumorkontrollrate der verschiedenen Risikogruppen den Patienten mit R0-Resektionsstatus anzugleichen bzw. sogar bessere Ergebnisse zu erzielen.

Als statistisch signifikante Einflussfaktoren für die Lokalrezidivfreiheit fand sich in univariater Analyse der Nodalstatus, der Resektionsstatus, das Vorhandensein einer perinodalen Infiltration sowie das Gesamttumorvolumen. In der Multivarianzanalyse des eigenen Kollektivs zeigte sich ein signifikanter Einfluss lediglich bei einem Gesamttumorvolumen im Bereich zwischen 50 ml und 410 ml ($p = 0,011$).

Die Applikation einer Chemotherapie ($n = 55$) im Rahmen des risikoadaptierten Therapiekonzeptes erbrachte im Vergleich mit dem Restkollektiv keinen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben ($p = 0,058$) und lokoregionärer Tumorkontrolle ($p = 0,45$). Diese Aussage wird aber dadurch relativiert, dass Patienten mit höherem Risiko für die Radiochemotherapie ausgewählt wurden.

Die vorliegende Arbeit hat ein Patientenkollektiv untersucht, bei dem im Vergleich zu einer historischen Kohorte die Gesamtdosis im unmittelbaren Tumorbett angehoben wurde, bei gleichzeitiger Schonung der Umgebung durch die Technik der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT). Dies wirkte sich positiv in der Verträglichkeit aus. Bei aller Schwierigkeit von Kohortenvergleichen war festzustellen, dass eine moderate Verbesserung der Therapieresultate erreicht wurde und dass insbesondere historisch bekannte Risikofaktoren für Lokalrezidive (R-Status, Perinodale Invasion, Hämangiome) mit diesem Behandlungskonzept ihre Bedeutung zu verlieren scheinen.

Literaturverzeichnis

1. Karstens, J.-H. et al. (eds.). Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht: 87 Tab. 4., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2005.
2. Bamberg, M., Molls, M. Radioonkologie. München, Wien [et al.]: Zuckschwerdt, 2009.
3. Bayerisches Krebsregister, Jahresbericht 2012 des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern – Krebs in Bayern in den Jahren 2009 und 2010. Erlangen: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 2013.
4. Simon, C., Plinkert, P.K. [Combined modality approaches in the treatment of head and neck cancer patients]. *HNO*, 2008. 56(6): p. 575–84.
5. Wittekind, C. (ed.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010.
6. de Martel, C. et al., Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*, 2017. **141**(4): p. 664–670.
7. Wittekindt, C. et al., Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019. **12**(6): p. 375–382.
8. Strutz, J., Mann, W. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart: Thieme, 2001.
9. Mashberg, A., Samit, A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*, 1995. **45**(6): p. 328–51.
10. Tumorzentrum München. *Manual Kopf-Hals-Malignome*. München: Tumorzentrum München and W. Zuckerschwerdt, 2009.
11. Plataniotis, G.A. et al. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(4): p. 1018–26.
12. Woolgar, J.A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2006. **42**(3): p. 229–39.

13. Pfreundner, L. et al. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(5): p. 1287–97.
14. Ragin, C. et al. Oral HPV infection and sexuality: a cross-sectional study in women. *Int J Mol Sci*, 2011. **12**(6): p. 3928–40.
15. Boenninghaus, H.G., Lennarz, T., *HNO*. Heidelberg: Springer, 2005.
16. Probst R. et al. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Stuttgart: Thieme, 2004.
17. Buchta, M., Höper, D.W., Sönnichsen, A., *Das Hammerexamen*. München, Jena: Urban & Fischer, 2006.
18. Forastiere, A. et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2001. **345**(26): p. 1890–1900.
19. Kaufmann, G.W., Moser, E., Sauer, R., *Radiologie*. München, Jena: Urban & Fischer, 2006.
20. Franzen, A., *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. München, Jena: Urban & Fischer, 2007.
21. Reiß, M. (ed.). *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Berlin: Springer, 2009.
22. Hansen, E., Roach, M., *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology* (2nd ed.). New York: Springer, 2010.
23. Theissing, J., Rettinger, G., Werner, J. (ed.), *HNO-Operationslehre*, Stuttgart: Thieme, 2006.
24. Mendenhall, W.M. et al. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res*, 2006. **4**(3): p. 200–8.
25. Hicks, W.L., Jr. et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Otolaryngol*, 1998. **19**(1): p. 24–8.
26. Bernier, J., Vermorken, J.B., Koch, W.M. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(17): p. 2629–35.
27. Cooper, J.S. et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck*, 1998. **20**(7): p. 588–94.
28. Bernier, J. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1945–52.

29. Cooper, J.S. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1937–44.
30. Cooper, J.S. et al. Longterm follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **84**(5): p. 1198–205.
31. Fietkau, R. et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(18S): p. 5507.
32. Bjordal, K., S. Kaasa, A. Mastekaasa. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. **28**(4): p. 847–56.
33. Harrison, L.B. et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head Neck*, 1997. **19**(3): p. 169–75.
34. Eisbruch, A. et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45**(3): p. 577–87.
35. Eisbruch, A. et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 695–704.
36. Butler, E.B. et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45**(1): p. 21–32.
37. O’Sullivan, B. et al. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. **24**(7): p. 474–87.
38. Orlandi, E. et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010. **73**(2): p. 111–25.

39. Sack, H., Tumore des Kopf-Hals-Bereiches – Allgemeine Grundlagen (Kapitel 12). In: Scherer, E., Sack, H. (eds.), *Strahlentherapie – Radiologische Onkologie. 4. Auflage*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996, p. 315–23.
40. Herrmann, D., Baumann, M., Dörr, W., *Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig. 4. völlig neu bearbeitete Auflage*. Urban & Fischer, München, Jena, 2006.
41. Perez, C.A., Brady, L.W. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG), In: Perez, C.A., Brady, L.W. (eds.), *Principles and practice of radiation oncology (2nd ed.)*, Philadelphia: Lippincott, 1993, p. 51–3.
42. Perez, C.A., Brady, L.W. Late Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG, EORTC). In: Perez, C.A., Brady, L.W. (eds.), *Principles and practice of radiation oncology (2nd ed.)*, Lippincott, Philadelphia, 1993, p. 53–5.
43. Pavy, J.J. et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol*, 1995. **35**(1): p. 11–5.
44. Eisbruch, A. et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(1): p. 23–8.
45. Mackenzie, J., Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol*, 2000. **36**(4): p. 387–9.
46. Pelucchi, C. et al. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev*, 2008. **17**(4): p. 340–4.
47. Cox, J.D., Stetz, J., Pajak, T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1341–46.
48. Dörr, W., Dölling-Jochem, I., Baumann, M., Herrmann, T. The therapeutic management of radiogenic oral mucositis. *Strahlentherapie-Onkologie*, 1997. **173**(4): p. 183–92.
49. Schmidberger, H. et al. [Radiation-induced mucositis and neutrophil granulocytes in oral mucosa]. *Strahlenther Onkol*, 2003. **179**(10): p. 667–72.
50. Tribius, S., Bergelt, C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews*, 2011. **37**(7): p. 511–9.

51. Lieschke, G.J. et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol*, 1992. **82**(3): p. 589–95.
52. Pala, M. et al. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer single-institution outcome analysis. *Neoplasma*, 2012. **59**(2): p. 129–36.
53. Studer, G. et al. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol*, 2006. **1**: p. 7.
54. De Arruda, F.F. et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(2): p. 363–73.
55. Chao, K.S. et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(1): p. 43–50.
56. Lambrecht, M., Nevens, D., Nuyts, S. Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 2013. **189**(3): p. 223–9.
57. Peponi, E. et al. Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 1.
58. Al-Mamgani, A. et al. Toxicity and outcome of intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy for oropharyngeal cancer: a matched-pair analysis. *Technol Cancer Res Treat*, 2013. **12**(2): p. 123–30.
59. Deasy, J.O. et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. S58-63.
60. Nutting, C.M. et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(2): p. 127–36.
61. Geretschlager, A. et al. Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*, 2012. **7**: p. 175.
62. Tribius, S. et al. Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol*, 2013. **189**(3): p. 216–22.

63. Little, M. et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(3): p. 1007–14.
64. Langendijk, J.A. et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(22): p. 3770–6.
65. Eisbruch, A. et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(5): p. 1425–39.
66. Levendag, P.C. et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol*, 2007. **85**(1): p. 64–73.
67. Jensen, K., Jensen, A.B., Grau, C. The relationship between observer-based toxicity scoring and patient assessed symptom severity after treatment for head and neck cancer. A correlative cross sectional study of the DAHANCA toxicity scoring system and the EORTC quality of life questionnaires. *Radiotherapy and Oncology*, 2006. **78**(3): p. 298–305.
68. Silander, E. et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck*, 2012. **34**(1): p. 1–9.
69. Assenat, E. et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with advanced head and neck tumors treated by combined chemoradiotherapy. *J Pain Symptom Manage*, 2011. **42**(4): p. 548–56.
70. Langmore, S. et al. Does PEG use cause dysphagia in head and neck cancer patients? *Dysphagia*, 2012. **27**(2): p. 251–9.
71. Jabbari, S. et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(3): p. 725–31.
72. Mowry, S.E. et al. Standard chemoradiation versus intensity-modulated chemoradiation: a quality of life assessment in oropharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010. **267**(7): p. 1111–6.

73. Pow, E.H. et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(4): p. 981–91.
74. Fang, F.M. et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(2): p. 356–64.
75. Chen, A.M. et al. Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(5): p. 1423–9.
76. Setton, J. et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(1): p. 291–8.
77. Yao, M. et al. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(2): p. 410–21.
78. Quinlan-Davidson, S.R. et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncol*, 2017. **72**: p. 90–7.
79. Eisbruch, A. et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(5): p. 1333–8.
80. Garden, A.S. et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(4): p. 941–7.
81. Setton, J. et al. A multi-institution pooled analysis of gastrostomy tube dependence in patients with oropharyngeal cancer treated with definitive intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*, 2015. **121**(2): p. 294–301.
82. Harari, P.M. et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(23): p. 2486–95.

83. Le Tourneau, C. et al. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head Neck*, 2005. **27**(9): p. 801–8.
84. Steinmann, D. et al. Chemoradiotherapy with weekly cisplatin 40 mg/m² in 103 head-and-neck cancer patients: a cumulative dose-effect analysis. *Strahlenther Onkol*, 2009. **185**(10): p. 682–8.
85. Wannemacher, M., Schraube, P., Rudat, V., Lippen und Mundhöhle (Kapitel 14). In: Scherer, E., Sack, H. (eds.): *Strahlentherapie – Radiologische Onkologie*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996, p. 329–45.
86. Willner, J. et al. Tumor volume and local control in primary radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol*, 1999. **38**(8): p. 1025–30.
87. Studer, G. et al. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol*, 2007. **46**(3): p. 386–94.
88. Lee, N. et al. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(1): p. 49–60.
89. Turaka, A. et al. Increased recurrences using intensity-modulated radiation therapy in the postoperative setting. *Am J Clin Oncol*, 2010. **33**(6): p. 599–603.
90. Wang ZH et al. Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 2014, **36**(10): p. 1467–73.
91. Studer, G., Rordorf, T., Glanzmann, C. Impact of tumor volume and systemic therapy on outcome in patients undergoing IMRT for large volume head neck cancer. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 120.
92. Lok, B.H. et al. Intensity-modulated radiation therapy in oropharyngeal carcinoma: effect of tumor volume on clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(5): p. 1851–57.

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: 5-Jahres-Gesamt-Überleben nach Kaplan-Meier, n = 115.....	33
Abbildung 2: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach T-Stadium; n = 115; p = 0,007.....	35
Abbildung 3: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach N-Stadium; n = 115; p = 0,052.....	36
Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach UICC-Stadium; n = 115; p = 0,004.....	36
Abbildung 5: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Resektions-Status;n = 115; p = 0,004	37
Abbildung 6: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Chemotherapie; n = 115; p = 0,058.....	38
Abbildung 7: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Grading; n = 115; p = 0,169	39
Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Veneneinbruch; n = 115; p = 0,204.....	39
Abbildung 9: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Lymphangiome; n = 115; p = 0,980	40
Abbildung 10: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach perineuraler Infiltration; n = 115; p = 0,454	40
Abbildung 11: 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Rezidiv-Auftreten; n = 115; p = 0,00.....	41
Abbildung 12: 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Tumolvolumengruppe; n = 115; p = 0,001.....	42
Abbildung 13: 3 bzw. 5 Jahre lokalrezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv nach Kaplan-Meier, n = 115	43
Abbildung 14: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach T-Stadium; n = 115; p = 0,132	45
Abbildung 15: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach N-Stadium; n = 115; p = 0,000.....	46
Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach UICC-Stadium; n = 115; p = 0,280.....	46

Abbildung 17:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Chemotherapie; n = 115; p = 0,177.....	47
Abbildung 18:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Resektat-Status; n = 115; p = 0,03	47
Abbildung. 19:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Differenzierungsgrad; n = 113; p = 0,89	48
Abbildung 20:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3 und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Veneneinbruch; n = 115; p = 0,93.....	49
Abbildung 21:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Lymphangiome; n = 115; p = 0,86.....	49
Abbildung 22:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3- und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach perineuraler Infiltration; n = 115; p = 0,029...	50
Abbildung 23:	Lokalrezidivfreies Überleben nach 3 und 5 Jahren nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Gesamt-Tumorvolumengröße; n = 102; p = 0,001.....	51
Abbildung A1:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes 6. Radio(chemo)therapiewoche	91
Abbildung A2:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes 6 Wochen nach der Radio(chemo)therapie.....	91
Abbildung A3:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes zum Last Follow-up	92
Abbildung A4:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	92
Abbildung A5:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	92
Abbildung A6:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut zum Last Follow-up	93
Abbildung A7:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	93
Abbildung A8:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	93
Abbildung A9:	Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut zum Last Follow-up	94

Abbildung A10: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	94
Abbildung A11: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	94
Abbildung A12: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen zum Last Follow-up	95
Abbildung A13: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Pharynx/Ösophagus 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	95
Abbildung A14: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	95
Abbildung A15: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Pharynx/Ösophagus zum Last Follow up.....	96
Abbildung A16: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	96
Abbildung A17: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	96
Abbildung A18: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung zum Last Follow up.....	97
Abbildung A19: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	97
Abbildung A20: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	97
Abbildung A21: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx zum Last Follow up	98
Abbildung A22: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	98
Abbildung A23: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	98
Abbildung A24: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS zum Last Follow up	99
Abbildung A25: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	99
Abbildung A26: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	99

Abbildung A27: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges zum Last Follow-up	100
Abbildung A28: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	100
Abbildung A29: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	100
Abbildung A30: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres zum Last Follow-up	101
Abbildung A31: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems 6. Radio(chemo)therapiewoche.....	101
Abbildung A32: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie	101
Abbildung A33: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems zum Last Follow-up	102

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: UICC-Stadien Stadien der HNO-Tumoren	4
Tabelle 2: Phase-III-Studien zum Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie	9
Tabelle 3: Tumorlokalisierung und Histologie.....	16
Tabelle 4: Häufigkeit betroffener Lymphknotengruppen	17
Tabelle 5: Häufigkeiten der T- und N-Stadien	18
Tabelle 6: Verteilung der UICC-Stadien.....	18
Tabelle 7: Patientencharakteristika nach Therapiegruppe.....	19
Tabelle 8: Operationsmethoden.....	20
Tabelle 9: Verteilung des Resektionsstatus in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	20
Tabelle 10: Vorgaben maximaler Dosisbelastung von Risikoorganen im HNO- Bereich	22
Tabelle 11: Dosis-Volumen-Parameter (Mittelwerte).....	24
Tabelle 12: Übersicht verabreichter Chemotherapieschemata	25
Tabelle 13: Evaluation von Grad-3- und Grad-4-Akut- und Spättoxizität.....	28
Tabelle 14: Einfluss der Chemotherapie auf Akut- bzw. Spättoxizität.....	31
Tabelle 15: Fernmetastasenlokalisierung	32
Tabelle 16: 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (und Signifikanzlevel) unterschiedlicher Stadien	33
Tabelle 17: 3- und 5-Jahresraten der Lokalrezidivfreiheit (und Signifikanzlevel) einzelner Stadienkategorien	43
Tabelle 18: Multivariate Analyse der Faktoren in Bezug auf das Überleben	52
Tabelle 19: Multivariate Analyse der Faktoren in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle.....	53
Tabelle 20: Lokale Kontrolle, Überleben, akute und späte Toxizität (Literaturübersicht).....	55
Tabelle 21: Übersicht der erfassten Organsysteme und Toxizitätsdefinitionen.....	103

Anhang

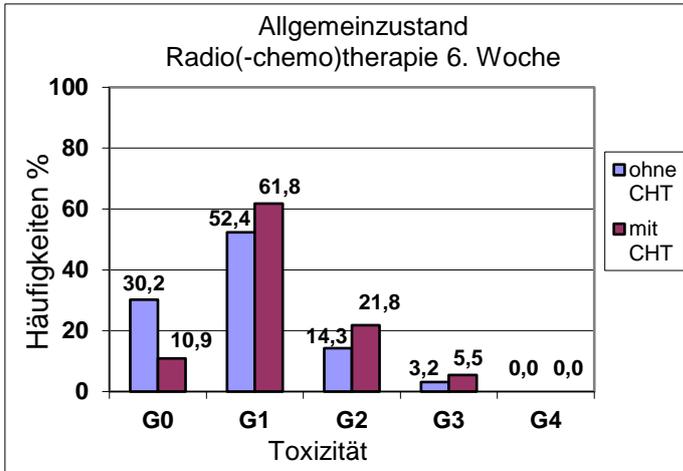


Abbildung A1: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes 6. Radio(chemo)therapiewoche

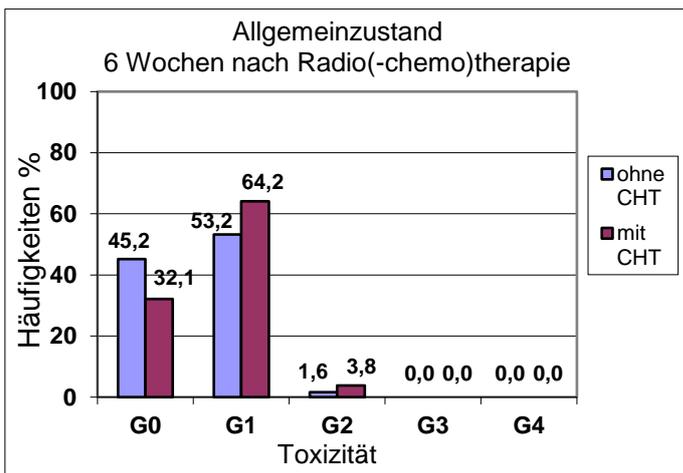


Abbildung A2: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes 6 Wochen nach der Radio(chemo)therapie

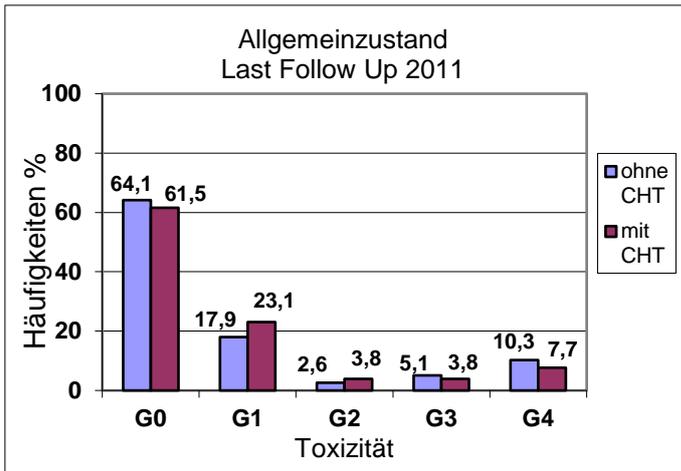


Abbildung A3: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Allgemeinzustandes zum Last Follow-up

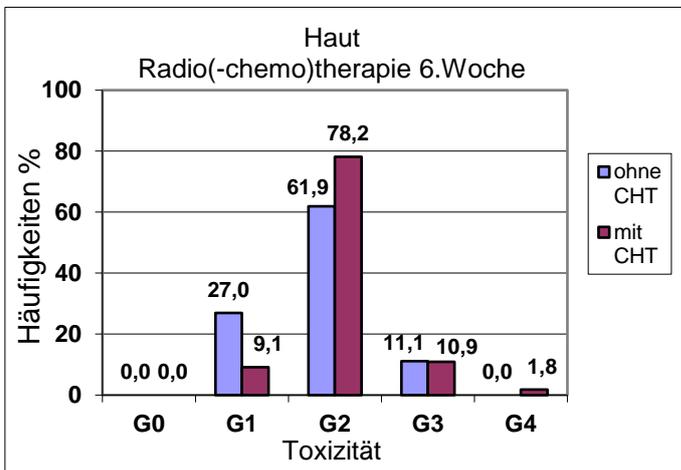


Abbildung A4: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut 6. Radio(chemo)therapiewoche

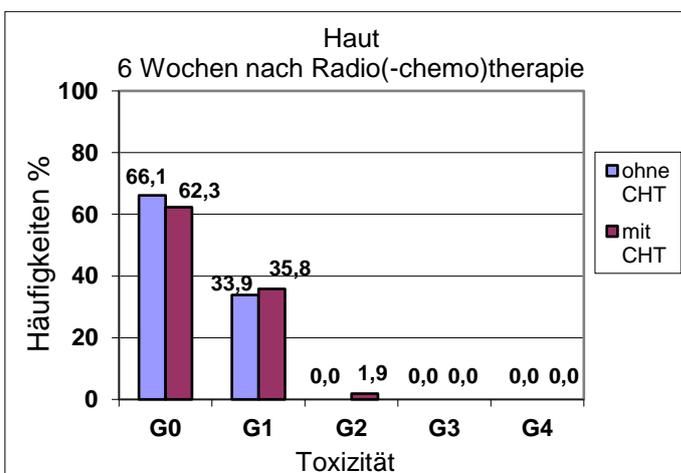


Abbildung A5: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

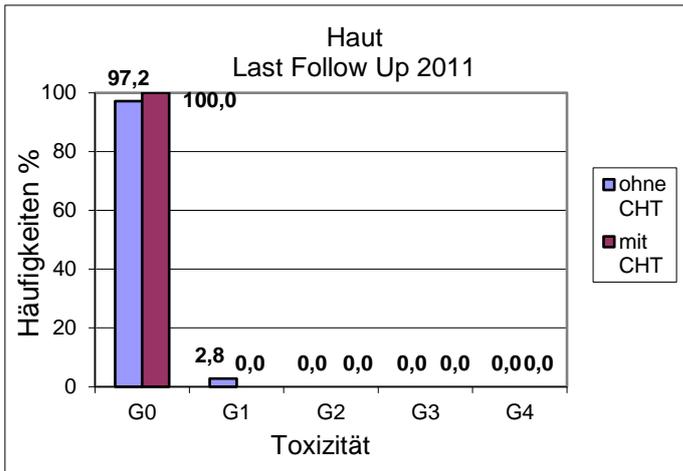


Abbildung A6: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Haut zum Last Follow-up

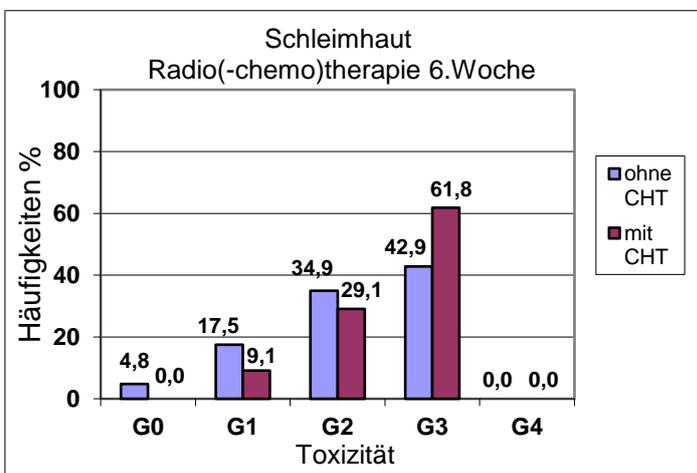


Abbildung A7: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut 6. Radio(chemo)therapiewoche

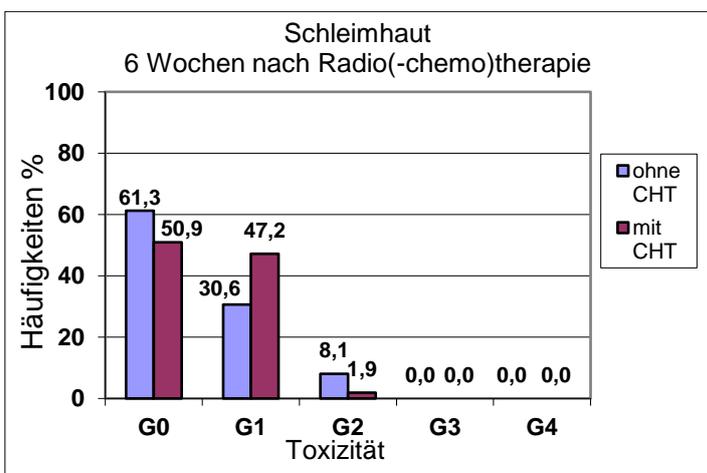


Abbildung A8: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

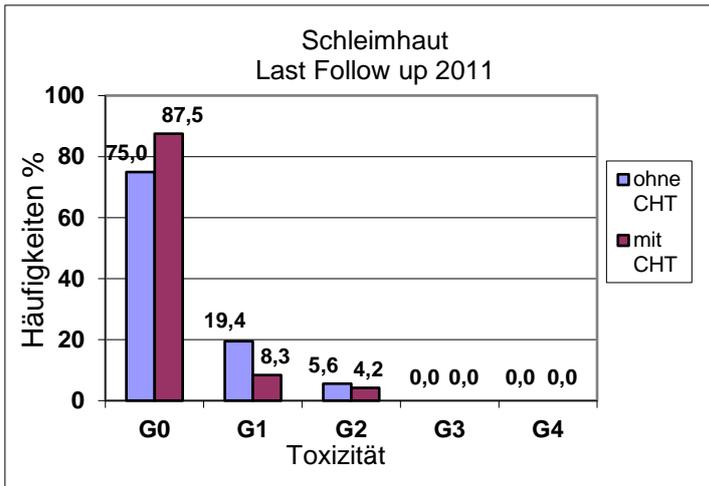


Abbildung A9: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Schleimhaut zum Last Follow-up

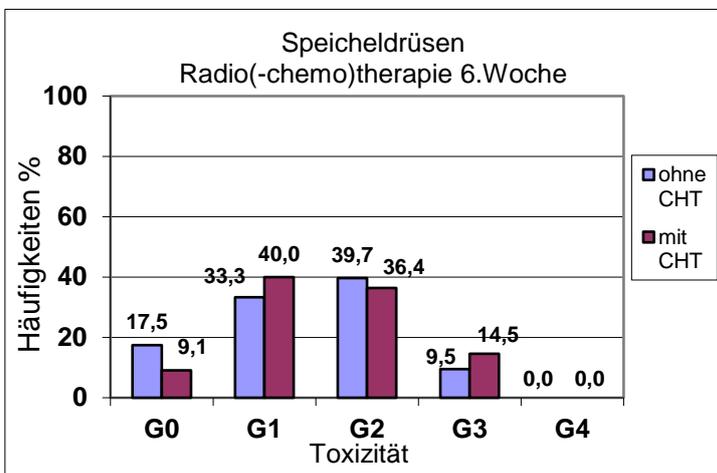


Abbildung A10: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen 6. Radio(chemo)therapiewoche

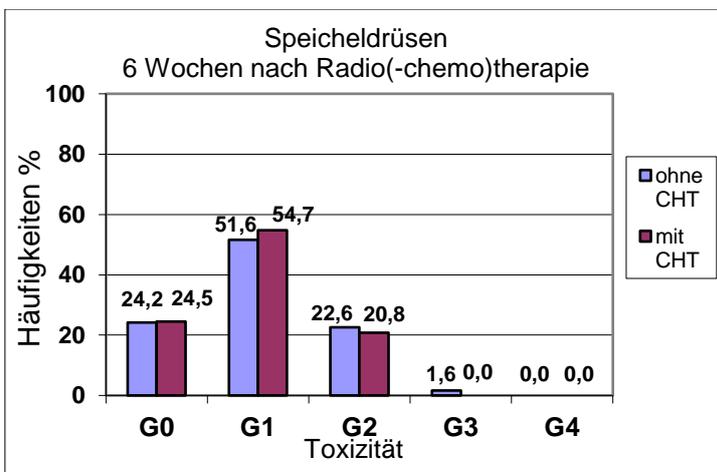


Abbildung A11: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

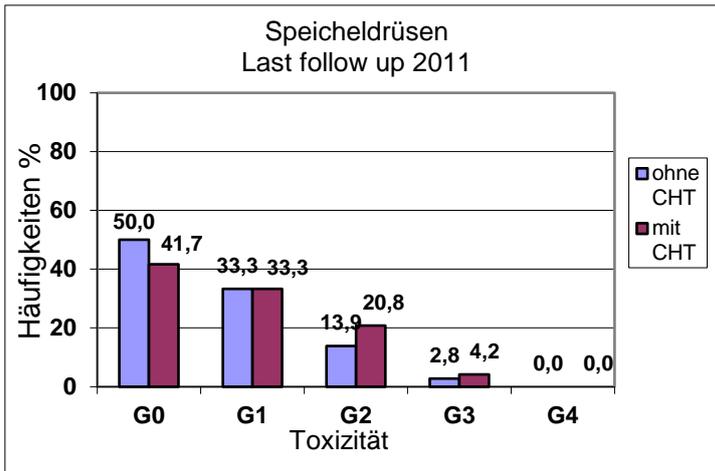


Abbildung A12: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade der Speicheldrüsen zum Last Follow-up

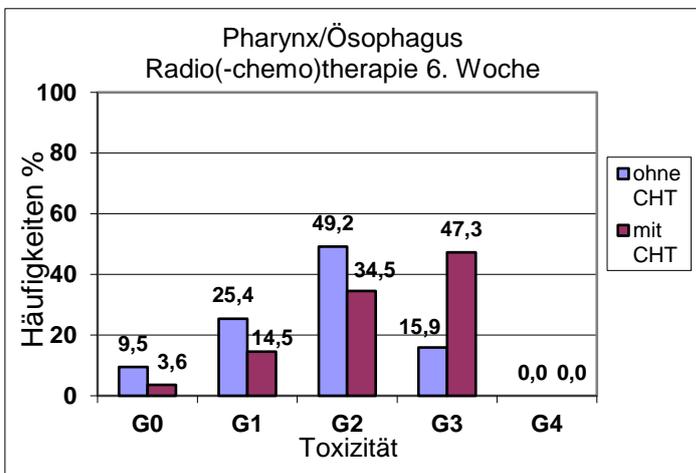


Abbildung A13: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Pharynx/Ösophagus 6. Radio(chemo)therapiewoche

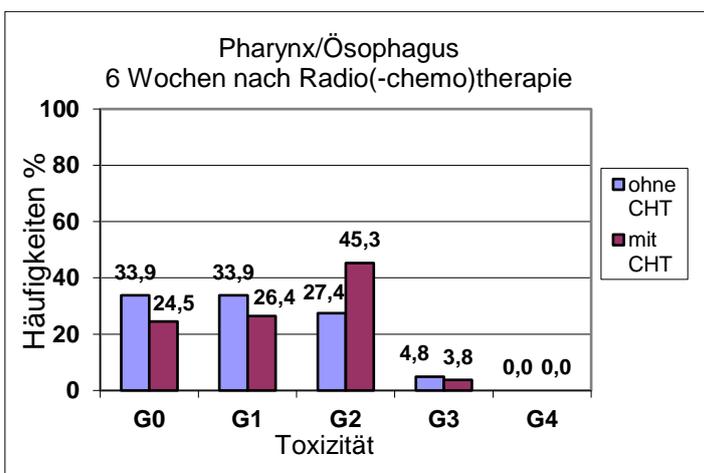


Abbildung A14: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

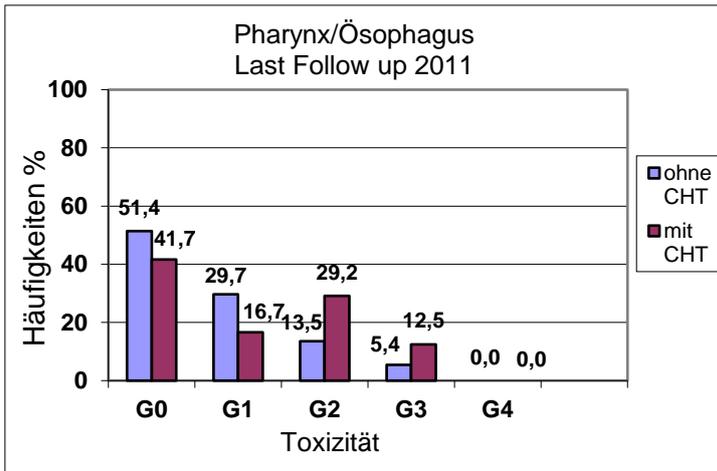


Abbildung A15: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Pharynx/Ösophagus zum Last Follow up

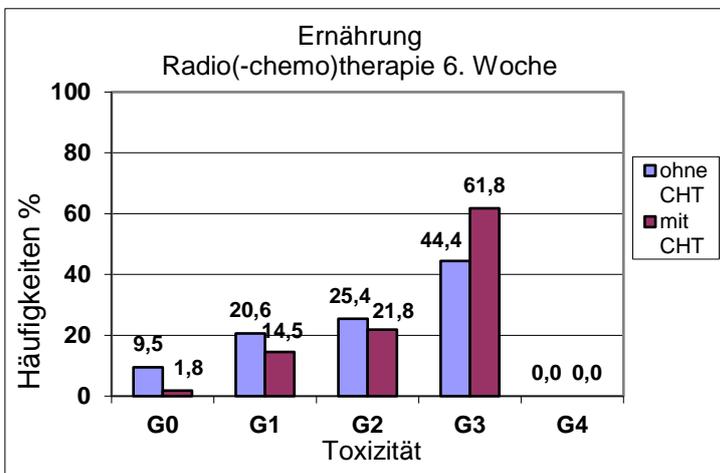


Abbildung A16: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung 6. Radio(chemo)therapiewoche

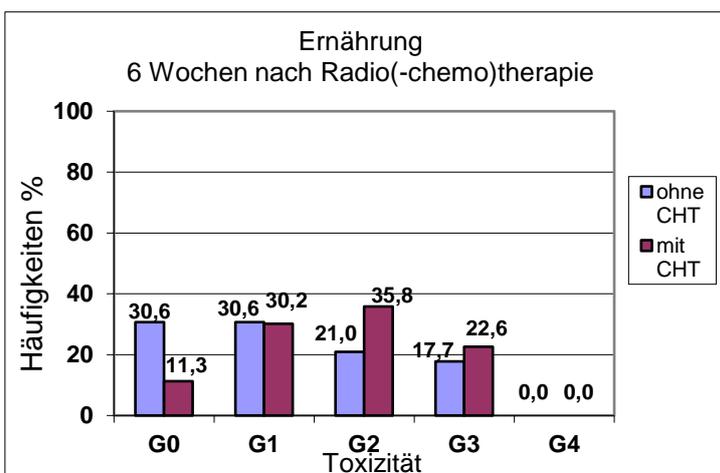


Abbildung A17: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

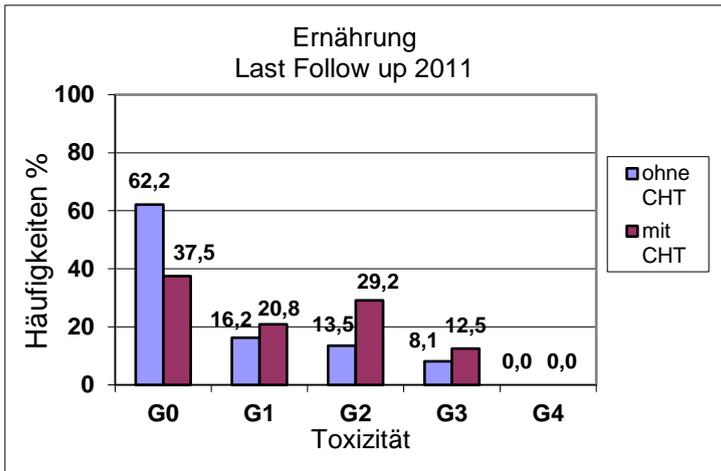


Abbildung A18: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Ernährung zum Last Follow up

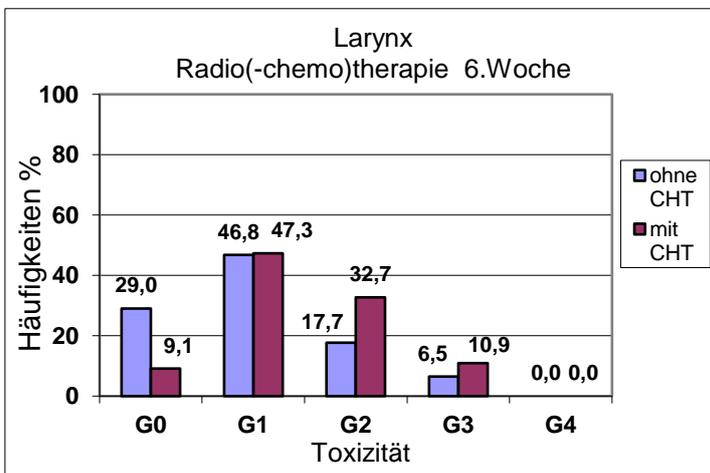


Abbildung A19: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx 6. Radio(chemo)therapiewoche

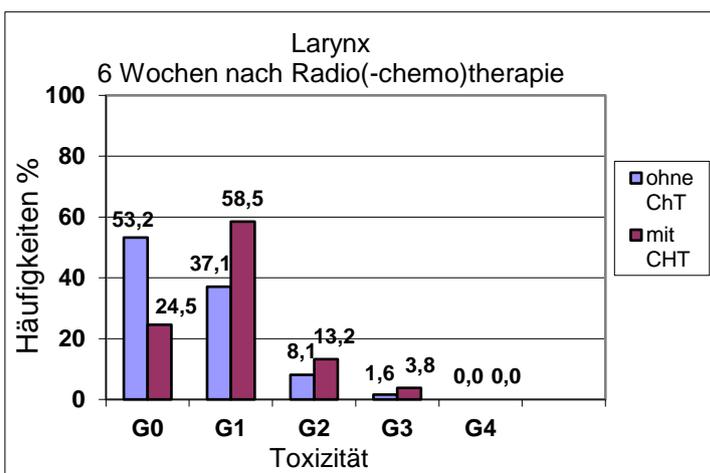


Abbildung A20: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

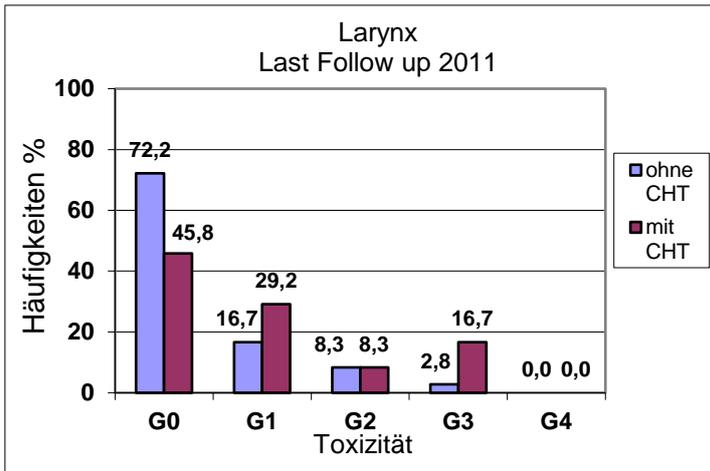


Abbildung A21: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade Larynx zum Last Follow up

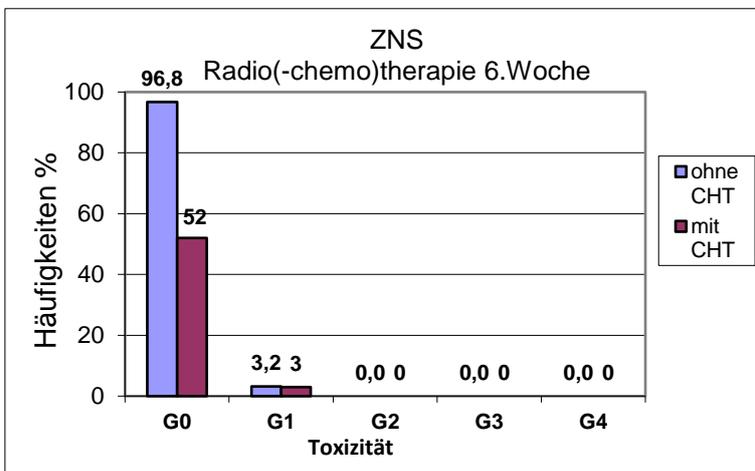


Abbildung A22: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS 6. Radio(chemo)therapiewoche

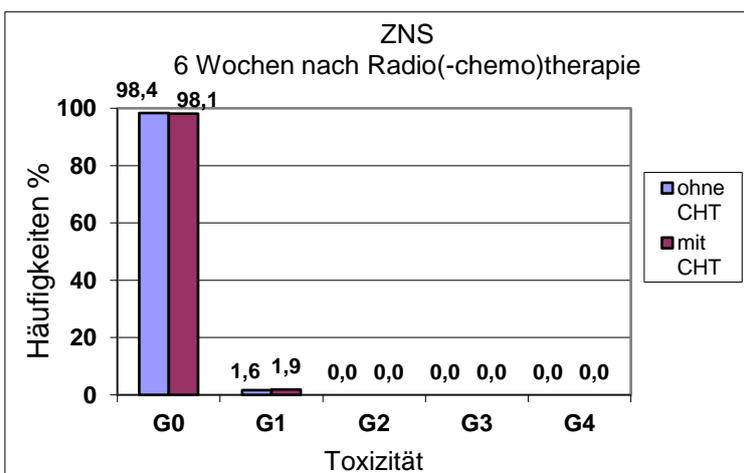


Abbildung A23: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

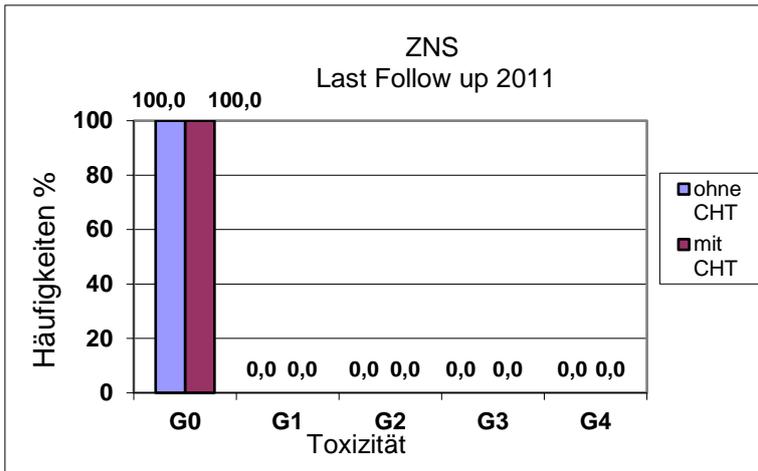


Abbildung A24: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade ZNS zum Last Follow up

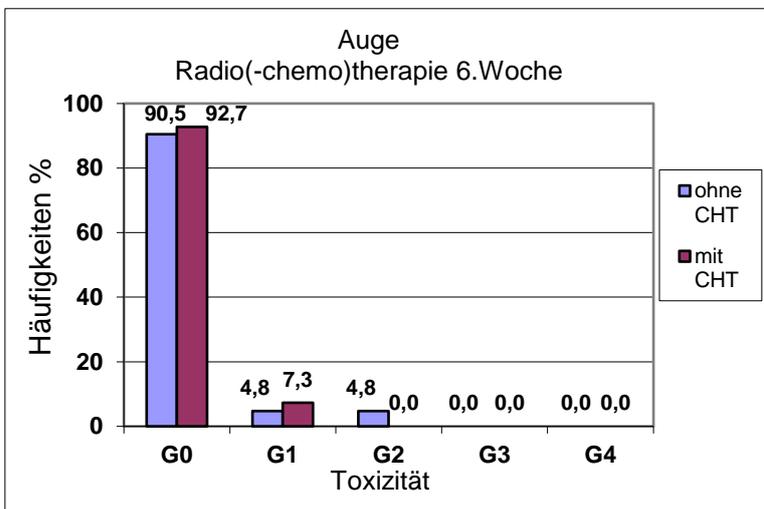


Abbildung A25: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges 6. Radio(chemo)therapiewoche

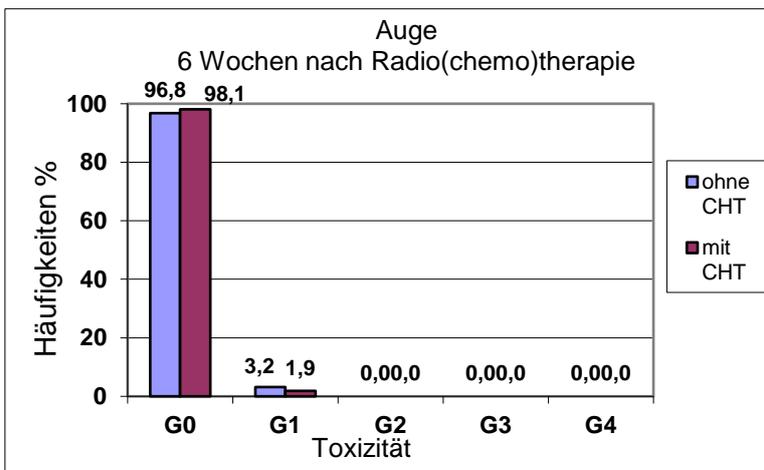


Abbildung A26: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

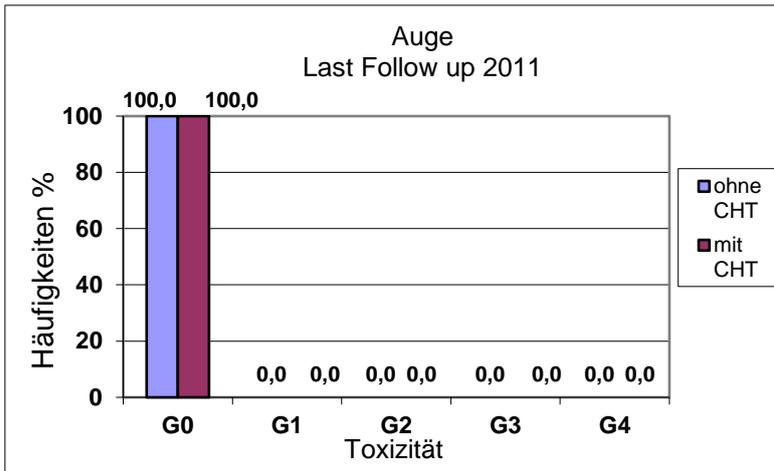


Abbildung A27: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Auges zum Last Follow-up

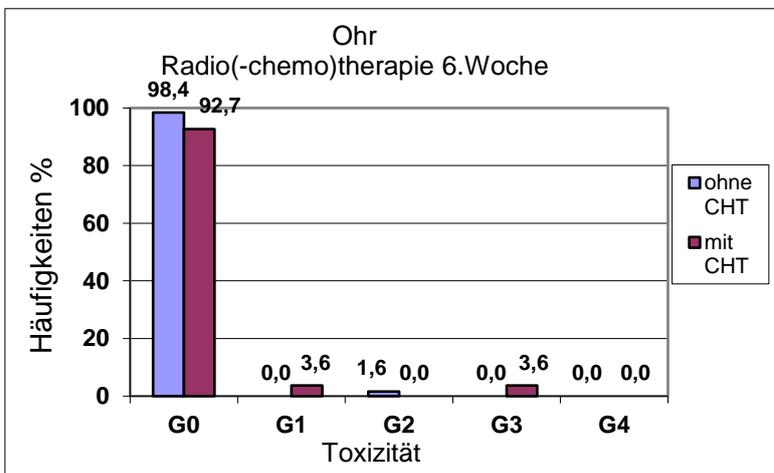


Abbildung A28: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres 6. Radio(chemo)therapiewoche

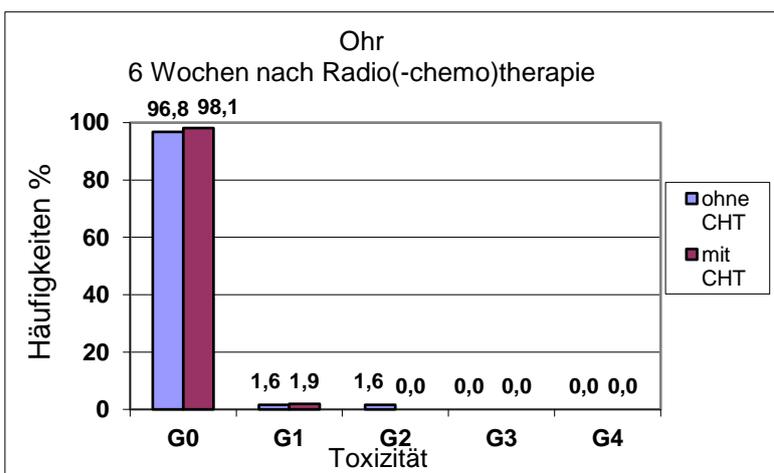


Abbildung A29: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

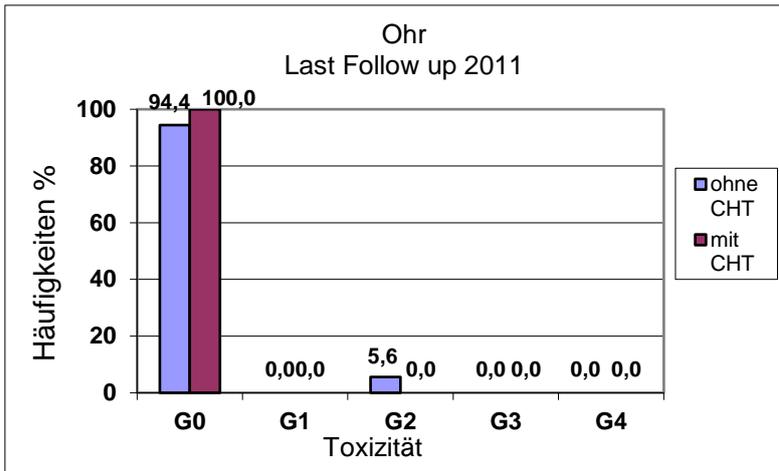


Abbildung A30: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Ohres zum Last Follow-up

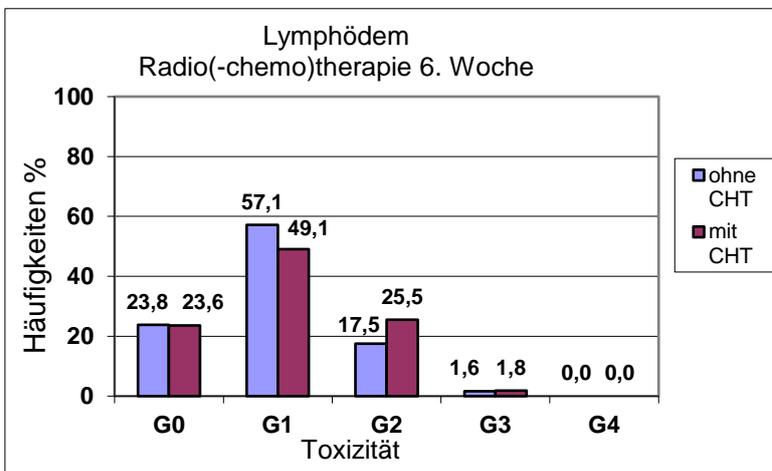


Abbildung A31: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems 6. Radio(chemo)therapiewoche

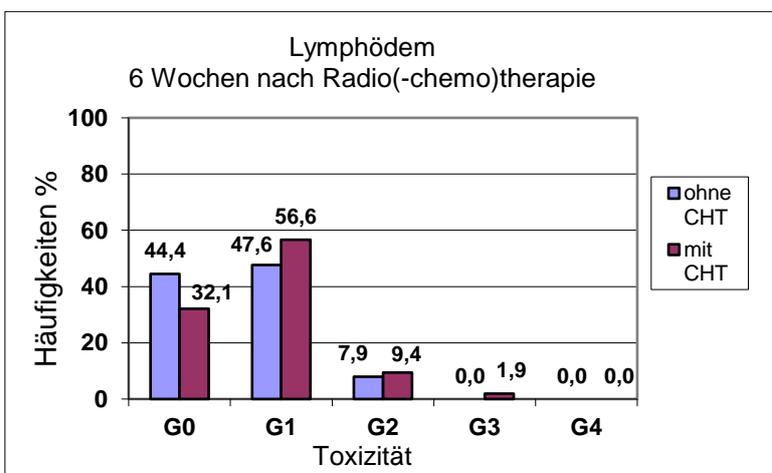


Abbildung A32: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems 6 Wochen nach Radio(chemo)therapie

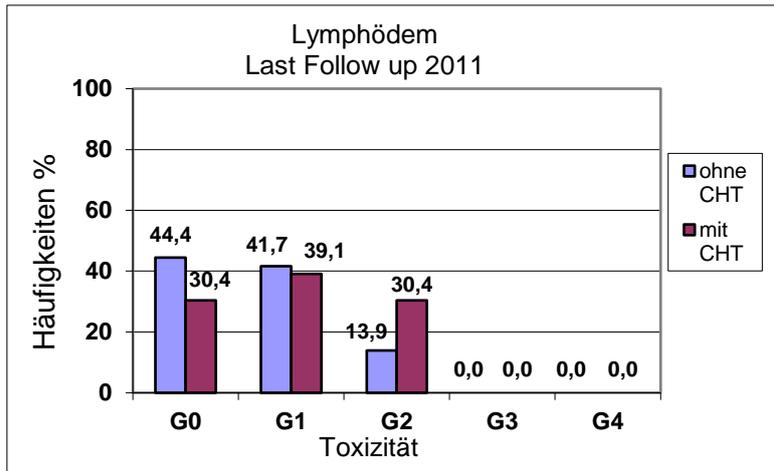


Abbildung A33: Relative Häufigkeit der Nebenwirkungsgrade des Lymphödems zum Last Follow-up

Tabelle 21: Übersicht der erfassten Organsysteme und Toxizitätsdefinitionen

Definitionen	Toxizitätsgrade				
ECOG-Score	0	1	2	3	4
	volle körperliche Leistungsfähigkeit	geringe körperliche Beeinträchtigung, leichte Müdigkeit	mäßige Beeinträchtigung, starke Müdigkeit, Selbstversorgung	starke Beeinträchtigung, teilw. Bettlägerigkeit, benötigt Hilfe	massive Beeinträchtigung, ständig bettlägerig, Krankenhausaufenthalt
Haut	0 unauffällig	1 leichtes Erythem, Epilation, trockene Desquamation	2 deutliches Erythem, einzelne feuchte Epitheliolysen (< 50 %), mäßiges Oedem	3 konfluierende feuchte Epitheliolysen (> 50 %), ausgedehntes Oedem	4 ausgedehnte Ulzeration, konfluierende Nekrose, massive Blutungen
Schleimhaut	0 unauffällig	1 leichtes Enanthem, geringe Schmerzen	2 fleckige Mucositis, mäßiges Ödem/Schmerzen	3 konfluierende, fibrinöse Mucositis, massives Ödem/Schmerzen	4 ausgedehnte Ulzeration, konfluierende Nekrose, massive Blutungen
Speicheldrüsen	0 keine Nebenwirkungen	1 leichte Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung	2 deutliche Mundtrockenheit/Geschmacksveränderung/Flüssigkeit, beim Essen nötig	3 komplette Mundtrockenheit/Geschmacksverlust	4 akute Nekrose, komplette Fibrose der Speicheldrüsen
Pharynx/Oesophagus	0 keine Nebenwirkungen	1 leichte Dysphagie/Odynophagie	2 deutliche Dysphagie/Odynophagie	3 schwere Dysphagie/Odynophagie, Dehydratation, Gewichtsverlust > 15 %	4 komplette Obstruktion, großflächige Ulzeration, Perforation, Fistel

Anhang

Definitionen	Toxizitätsgrade				
Ernährung	0 normal	1 normale Nahrungsaufnahme möglich, Gewichtsverlust < 5 %	2 Nahrungsaufnahme vermindert, Gewichtsverlust < 15 %	3 keine Nahrungsaufnahme möglich, Gewichtsverlust > 15 %, Sonden- oder intravenöse Ernährung nötig	4 -
Larynx	0 keine Nebenwirkungen	1 leichte Heiserkeit/ Reizhusten, Enanthem	2 deutliche Heiserkeit/Reizhusten, leichte Halsschmerzen, blutige Beläge, Chondritis, Ödem	3 massive Heiserkeit („Flüstersprache“), starke Schmerzen, konfluierende Fibrinbeläge, massives Ödem	4 ausgeprägte Dyspnoe, Stridor, Hämoptysen
Zentralnervensystem	0 keine Nebenwirkungen	1 geringe neurologische Ausfälle	2 mäßige neurologische Ausfälle, kurzfristige Hilfe erforderlich	3 ausgeprägte neurologische Ausfälle, kurzfristige Hospitalisierung	4 therapierefraktäre Ausfälle, Paralyse, Koma, Epilepsie
Auge	0 keine Nebenwirkungen	1 leichte Konjunktivitis, verstärktes Tränen	2 mäßige Konjunktivitis, Iritis, Photophobie, trockenes Auge, subjektiver Visusminderung	3 schwere Keratitis, Ulzeration, Glaukom, Panophthalmitis, objektiver Visusverlust	4 vollständige Erblindung auf dem betroffenen Auge
Ohr	0 keine Nebenwirkungen	1 leichte Otitis externa, Audiogramm o.B.	2 deutliche Otitis externa et media, asymptomatische Hypakusis	3 massive Otitis externa et media, Tinnitus, symptomatische Hypakusis	4 vollständige Taubheit
Lymphödem	0 keines	1 leicht, keine Beschwerden, keine Therapie	2 mäßig, geringe Beschwerden, Therapie (z. B. Venoruton)	3 stark, Schmerzen, Obstruktion, Therapie (Cortison nötig)	4 massives Lymphödem, Exsudation, starke Schmerzen

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Michael Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, für die Ermöglichung dieser Dissertation, für seine engagierte Betreuung und geduldige Hilfe sowie kritische Auseinandersetzung bei allen inhaltlichen und formalen Fragen.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. med. Leo Pfreundner für die Überlassung notwendiger Dokumente und Quellen sowie seine Unterstützung und kompetente Beratung während der Bearbeitung meiner Dissertation.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hackenberg für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Alois Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte mich außerdem bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie bedanken, die mir bei Fragen stets hilfsbereit und freundlich zur Seite standen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann und meinen Kindern für die unglaublich hilfreiche Unterstützung, für den emotionalen Rückhalt und ihr Verständnis während der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Ganz besonderer Dank gilt aber meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglichten, mich auf diesem geduldig unterstützten und denen ich diese Arbeit widme.