

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

der Technischen Universität München

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. St. E. Combs)

Adjuvante TomoTherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Tobias Sebastian Müller-Kriesell

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: apl. Prof. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
Univ.-Prof. Dr. St. E. Combs

Die Dissertation wurde am 31.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathologie.....	1
1.1.3 Klinik	4
1.1.4 Diagnostik und Staging.....	4
1.1.5 Therapie.....	5
1.1.6 Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie.....	11
1.1.7 Nachsorge	13
1.2 Zielsetzung der Arbeit	13
2 Materialien und Methoden	14
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Therapie	14
2.2.1 Operation	14
2.2.2 Vorstellung im Tumorboard	14
2.2.3 Strahlentherapie	15
2.2.4 Chemotherapie	15
2.3 Datenerhebung.....	16
2.3.1 Strahlentherapieakte.....	16
2.3.2 Klinikinterne digitale Dokumentation.....	16
2.3.3 Anfrage bei niedergelassenen Ärzten.....	16
2.3.4 Telefonat mit Patienten.....	16

2.3.5	Tumorregister München und Einwohnermeldeamt.....	16
2.3.6	Datenbank	17
2.4	Daten.....	17
2.4.1	Biografische Daten	17
2.4.2	Prätherapeutische Daten	17
2.4.3	Daten aus der Therapiephase	18
2.4.4	Posttherapeutische Daten	19
2.5	Statistische Auswertung	19
2.5.1	Deskriptive Statistiken	20
2.5.2	Kaplan-Meier-Kurve.....	20
2.5.3	Potentiell prognostische Einflussgrößen.....	21
2.5.4	Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen.....	22
2.5.5	Follow-up	23
3	Ergebnisse	23
3.1	Patientenkollektiv	23
3.1.1	Alter und Geschlecht	23
3.1.2	Risikofaktoren	24
3.1.3	Nebenerkrankungen	24
3.2	Prätherapeutische Daten.....	24
3.2.1	Staginguntersuchungen.....	24
3.2.2	Operation	25
3.2.3	Tumorcharakteristika	26
3.3	Daten aus der Therapiephase.....	31
3.3.1	Bestrahlung.....	31
3.3.2	Chemotherapie	32
3.4	Nachbeobachtung	33
3.4.1	Follow-up	33

3.4.2	Lokoregionäre Kontrolle.....	33
3.4.3	Metastasenfreies Überleben.....	34
3.4.4	Zweitkarzinome.....	34
3.4.5	Gesamtüberleben	35
3.4.6	Krankheitsspezifisches Überleben.....	36
3.5	Potentiell prognostische Einflussgrößen	36
3.5.1	Alter	36
3.5.2	Geschlecht.....	37
3.5.3	Raucherstatus.....	37
3.5.4	Alkoholabusus	38
3.5.5	Operation	39
3.5.6	Lokalisation des Primärtumors	40
3.5.7	Tumor-Grading	41
3.5.8	T-Stadium	42
3.5.9	N-Stadium.....	42
3.5.10	ECE	43
3.5.11	R-Status.....	44
3.5.12	WHO-Tumorstadium.....	44
3.5.13	Durchführung einer Chemotherapie	45
3.6	Multivariate Analyse der potentiellen Einflussfaktoren	45
3.6.1	Multivariate Analyse der lokoregionären Kontrolle	45
3.6.2	Multivariate Analyse des metastasenfreien Überlebens.....	46
3.6.3	Multivariate Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens	46
3.6.4	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	46
3.7	Nebenwirkungen	47
3.7.1	Akute Nebenwirkungen.....	47
3.7.2	Chronische Nebenwirkungen.....	48

4	Diskussion.....	50
4.1	Beurteilung des Patientenkollektivs.....	54
4.2	Beurteilung der prätherapeutischen Daten.....	54
4.2.1	Staging.....	54
4.2.2	Operation	54
4.2.3	Tumorlokalisation.....	54
4.2.4	Tumorstadien.....	55
4.3	Beurteilung der therapeutischen Parameter.....	56
4.3.1	Bestrahlung.....	56
4.3.2	Chemotherapie	56
4.4	Beurteilung der Nachbeobachtungsdaten	56
4.4.1	Follow-up	56
4.4.2	Beurteilung der Überlebenskurven	56
4.5	Beurteilung der tumorabhängigen Einflussgrößen	57
4.6	Beurteilung der Nebenwirkungen	59
4.6.1	Beurteilung der akuten Nebenwirkungen.....	59
4.6.2	Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen	60
4.7	Limitationen	61
4.8	Schlussfolgerung.....	61
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis.....	64
7	Danksagung.....	70

Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil
a	Jahre
Abb.	Abbildung
cm	Zentimeter
CRT	Conformal Radiotherapy, Konformale Bestrahlung
CT	Computer-Tomographie
CTC-AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen
CUP	Cancer of Unknown Primary, Tumorgewebe ohne klaren Primarius
d	Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben
ECE	Extracapsular Extension, Lymphknotenkapseldurchbruch
ECOG	ECOG-Performance Status, Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FSP	Zweitkarzinom-Freiheit
G1-3	Grading1-3, Differenzierungsgrad
GTV	Gross Tumor Volume, makroskopisches Tumolvolumen
Gy	Gray
HNO	Hals Nasen Ohren
HPV	Humane Papillomviren
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-guided Radiotherapy, Bildgesteuerte Bestrahlung
IMRT	Intensity-modulated Radiotherapy, intensitätsmodulierte Bestrahlung
k.A.	Keine Angabe
L	Lymphgefäßinvasion
LRC	Lokoregionäre Kontrolle
m ²	Quadratmeter
MeV	Megaelektronenvolt
MFS	Metastasenfreies Überleben
mg	Milligramm
MKG	Mund Kiefer Gesicht
mm	Millimeter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Anzahl
ND	Neck-Dissection
OAR	Organs at Risk, Risikoorgane
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	Planning Target Volume, Planungs-Zielvolumen
py	Pack-Year
R	Residualtumor
ROTG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultaner integrierter Boost
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorklassifikation: T = Tumor, N = Nodus (Lymphknoten), M = Metastasen
V	Tumoreinbruch in Venen
v.a.	vor allem
vs.	versus, gegenübergestellt
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zielvolumina in der Strahlentherapie.....	7
Abb. 2: Skizze der TomoTherapie-Einheit.....	9
Abb. 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n = 86)	23
Abb. 4: Operation durchführende Klinik (n = 86)	25
Abb. 5: Durchführung der Neck-Dissection (ND, n = 86).....	26
Abb. 6: Lokalisation der Tumoren (n = 86)	26
Abb. 7: Verteilung des Differenzierungsgrades der Karzinome (n = 85)	27
Abb. 8: Verteilung der T-Stadien im Gesamtkollektiv (n = 86).....	28
Abb. 9: Verteilung der N-Stadien im Gesamtkollektiv (n = 86)	28
Abb. 10: Verteilung des R-Status auf das Gesamtkollektiv (n = 86).....	29
Abb. 11: Verteilung der Tumorstadien im Gesamtkollektiv (n = 86)	30
Abb. 12: Verteilung der Gesamtstrahlendosis der Bestrahlung in Gy im Gesamtkollektiv (n = 86).....	31
Abb. 13: Verteilung der mittleren Strahlendosis an der Parotis im Gesamtkollektiv (n = 86).....	32
Abb. 14: Lokoregionäre Kontrollrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86).....	33
Abb. 15: Metastasenfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86).....	34
Abb. 16: Freiheit von Zweittumoren nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86).....	35
Abb. 17: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)	35
Abb. 18: Krankheitsspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86).....	36

Abb. 19: Einfluss des Raucherstatus auf das Gesamtüberleben (n = 29 vs. 57)	37
Abb. 20: Einfluss von Alkoholabusus auf das Gesamtüberleben (n = 65 vs. 21).....	38
Abb. 21: Einfluss von Alkoholabusus auf das krankheitsspezifische Überleben (n = 65 vs. 21)	39
Abb. 22: Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben (n = 47 vs. 39)..	41
Abb. 23: Einfluss des N-Stadiums auf die Gesamtüberlebensrate (n = 37 vs. 49)....	43
Abb. 24: Einfluss des Tumorstadiums auf das Gesamtüberleben (n = 28 vs. 58)....	45
Abb. 25: Maximale akute Nebenwirkung während der adjuvanten Therapie (für Allgemeinzustand entsprechend ECOG).	47
Abb. 26: Maximale chronische Nebenwirkung nach abgeschlossener adjuvanter Therapie (für Allgemeinzustand entsprechend ECOG).....	48
Abb. 27: Verlauf der chronischen Xerostomie	49
Abb. 28: Einfluss der Dosis auf die chronische Xerostomie (n = 25 vs. 36).....	49

1 Einleitung

Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches sind sehr vielgestaltig. Vor allem die malignen Tumoren bedürfen einer individuellen, insbesondere der anatomischen Lokalisation angepassten Therapie. Sie steht im Spannungsfeld zwischen einer möglichst radikalen Behandlung des Tumors und einer möglichst geringen Beeinträchtigung der physiologischen Funktion des Kopf-Hals-Bereiches als Beginn der Atmungs- und Verdauungswege.

1.1 Grundlagen

1.1.1 Epidemiologie

Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind die fünfthäufigsten Tumoren der Welt. In industrialisierten Ländern sind sie seltener. Sie treten gehäuft im südlichen Zentralasien auf [19, 39]. In Deutschland betrug die Inzidenz 16,6/100.000 bei Männern und 5,4/100.000 bei Frauen im Jahre 2009. Der höhere Anteil der Männer ist auf das karzinogene Risiko von Noxen wie Alkohol und Tabakkonsum zurückzuführen. In den letzten Jahren zeigte sich aber v.a. bei den Männern eine rückläufige Tendenz in der Inzidenz [57].

1.1.2 Pathologie

1.1.2.1 *Histologische Typen*

Mit 80% sind Plattenepithelkarzinome die häufigsten malignen Kopf-Hals-Tumoren [39]. Am zweithäufigsten treten Adenokarzinome der Speicheldrüsen auf. Bei diesen ist mit 75 % am häufigsten die Parotis betroffen [39]. Die sinunasalen Adenokarzinome sind vor allem aufgrund der Pathogenese im Zusammenhang mit Berufskrankheiten relevant (Holz- und Lederindustrie) [39]. Sie entwickeln sich in den Nasennebenhöhlen. Auf die weiteren, sehr seltenen malignen Tumoren wie Lymphome, maligne Melanome, Sarkome oder Knochentumoren soll hier nicht weiter eingegangen werden, da sie auch im Studienkollektiv nicht vorkommen.

1.1.2.2 Grading am Beispiel des Plattenepithelkarzinoms

Bei den Plattenepithelkarzinomen zeigen sich je nach Grad der Entdifferenzierung vereinfacht eine immer geringere Ausprägungen der Hornbildung [39]. Sie werden somit im HNO-Bereich in drei Stufen (G1-3) unterteilt:

G1: Hochdifferenziertes Karzinom mit noch deutlichen zytologischen und histologischen Ähnlichkeiten zum Plattenepithel, wie Hornbildung oder leicht identifizierbaren Interzellularbrücken.

G2: Mäßigdifferenziertes Karzinom mit nur noch geringer Hornbildung und zunehmender Kernpleomorphologie sowie weniger stark ausgeprägten Interzellularbrücken.

G3: Niedrigdifferenziertes Karzinom mit kaum noch plattenepithelialer Differenzierung, so dass zur Diagnostik zum Teil auch Spezialuntersuchungen notwendig werden.

Unterformen sind daneben noch das verruköse, sarkomatoide sowie basaloide Plattenepithelkarzinom.

Auch bei den sonstigen histologischen Typen existiert eine solche Einteilung. In ähnlicher Weise wird hier die Entdifferenzierung des Tumorgewebes beschrieben.

1.1.2.3 TNM-Klassifikation

Die Einteilung in Tumorstadien (Tab. 2) erfolgt entsprechend den Vorgaben der UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation [61]. Das T-Stadium, auch T-Kategorie oder T-Status genannt, beschreibt die Größe und Ausbreitung des Tumors, das N-Stadium (N-Kategorie/Status) das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen und analog das M-Stadium (M-Kategorie/Status) die Fernmetastasierung. Daneben gibt es weitere Zusätze der TNM-Klassifikation. Das R-Stadium (R-Kategorie/Status) beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach operativer Entfernung, das L-Stadium (L-Kategorie/Status) die Lymphgefäßinvasion und das V-Stadium (V-Kategorie/Status) den Einbruch von Tumorzellen in Venen. Für die einzelnen Tumorentitäten existieren spezifische Einteilungen. Folgende Tabelle entspricht der Einteilung für die meisten und auch in dieser Studie am häufigsten vorkommenden Malignome im Kopf-Hals-Bereich (Tab. 1).

Tab. 1: TNM-Klassifikation der meisten Kopf-Hals-Malignome

T	1	≤ 2 cm im größten Durchmesser
	2	2-4 cm im größten Durchmesser oder zwei Bereiche in einem Gebiet betreffend
	3	> 4 cm im größten Durchmesser oder drei Bereiche in einem Gebiet betreffend
	4	Invasion von andern Strukturen oder Organen a: resektabel b: nicht resektabel
N	0	kein Lymphknotenbefall
	1	ein Lymphknoten ≤ 3 cm befallen
	2	mehrere Lymphknoten befallen oder ein Lymphknoten zwischen 3 und 6 cm Größe
	3	Lymphknotenmetastase > 6 cm
M	0	keine Fernmetastasierung
	1	Fernmetastasierung
R	0	histologisch im Gesunden reseziert
	1	mikroskopisch zeigt sich Tumorgewebe randbildend
	2	bereits makroskopisch keine Entfernung des Tumors im Gesunden
	x	Eine definitive Aussage ist nicht möglich
L	0	kein Tumor in peritumoralen Lymphbahnen
	1	Nachweis von Tumorzellen in peritumoralen Lymphbahnen
V	0	kein Tumor in peritumoralen Venen
	1	Nachweis von Tumorzellen in peritumoralen Venen

Tab. 2: WHO-Stadien der meisten Kopf-Hals-Malignome

Stadium	T	N	M0
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Auf die jeweilige, vom Plattenepithelkarzinom etwas differierende, Tumorklassifikation der anderen Malignome im Kopf-Hals-Bereich soll hier nicht weiter eingegangen werden.

1.1.3 Klinik

Die Symptomatik der Kopf-Hals-Tumoren ist sehr variabel. So imponieren bei einigen Patienten zunächst direkt durch den Primarius verursachte lokale Beschwerden, wie sichtbare Tumoren, Schmerzen oder Ulcera. Führt der Primärtumor hingegen zu keinen lokalen Beschwerden, werden in der Regel die Lymphknotenmetastasen als schmerzlose, bei zunehmender Größe auch schmerzhaft, Schwellung im Halsbereich bemerkt. In diesem Falle wird zumeist in der weiterführenden Diagnostik ein noch sehr kleiner Primarius entdeckt. Ein „Cancer of Unknown Primary“ (CUP) liegt vor, wenn bei vorliegenden Lymphknotenmetastasen kein Primärtumor gefunden wird. Bei diesem sind spezielle und meist noch nicht abschließend evaluierte Therapien indiziert, auf die hier aber nicht eingegangen werden soll [24].

Typische klinische Symptome für Karzinome beziehungsweise Metastasen im Hypopharynx- und Larynxbereich sind Globus-, Fremdkörpergefühl, Heiserkeit oder Schluckstörungen. Neben diesen relativ spezifischen gibt es mannigfaltige unspezifische Symptome wie Foetor ex ore, blutig tingierte Rhinorrhoe oder ähnliches.

1.1.4 Diagnostik und Staging

Die prätherapeutische Stadieneinteilung (Staging) beginnt mit der klinischen Untersuchung sowie einer Panendoskopie und Histologiegewinnung. Die Panendoskopie (Tracheobronchoskopie und Ösophagoskopie) dient auch zum Ausschluss von Zweitkarzinomen, die bei 4-11 % der Patienten vorliegen [51]. Im Anschluss erfolgen bildgebende Verfahren, in der Regel in Form einer Computertomographie sowie in zunehmendem Maße einer MRT-Untersuchung von Kopf und Hals. Die Sonographie der Halslymphknoten stellt eine ergänzende Untersuchungsmöglichkeit dar, die jedoch alleine keinen Stellenwert mehr hat [39]. Mittels der genannten bildgebenden Verfahren sollen neben der Lokalisations- und Ausdehnungsbestimmung vor allem die Lymphabflussbahnen mit den dazugehörigen Lymphknoten untersucht werden, da sie die weitere Therapie mitentscheiden. Vergrößerte Lymphknoten werden je nach Lokalisation dem zugehörigen Level zugeordnet (Tab. 3) [54].

Tab. 3: Lymphknotenlevel

Level I	Submentale/submandibuläre Lymphknotengruppe
Level II	Tiefe kranijuguläre Lymphknotengruppe
Level III	Tiefe mediojuguläre Lymphknotengruppe
Level IV	Tiefe kaudojuguläre Lymphknotengruppe
Level V	Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks
Level VI	Vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeale Lymphknotengruppe

Hierfür wurden Richtlinien der wichtigsten Fachgesellschaften veröffentlicht [26, 47]. Zum Ausschluss von pulmonalen oder hepatischen Filiae werden eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie eine Sonographie des Abdomens gefordert. Bei fortgeschritteneren Tumoren (T3 und T4) sowie bei Hypopharynx- und Larynxtumoren wird eine Computertomographie des Thorax empfohlen. Die PET und seit neuerem auch die PET-CT ist spezielleren Fragestellungen vorbehalten. Eingesetzt wird sie z.B. beim CUP zur Suche des Primärtumors [32] oder in der Nachsorge [48]. Problematisch ist hier noch die große Streubreite bei Sensitivität und Spezifität.

1.1.5 Therapie

Aus allen im Staging gewonnenen Informationen lässt sich nun ein prätherapeutisches Tumorstadium und damit auch die nun folgende Therapie festlegen. Die Therapie der Kopf-Hals-Tumoren umfasst kurative Verfahren und palliative Verfahren. In beiden Fällen sind operative Maßnahmen, eine Bestrahlung oder Chemotherapie beziehungsweise eine Kombination dieser Verfahren möglich.

1.1.5.1 Operation

Zeigen sich im Staging ein resektabler Tumor sowie, falls vorhanden, resektable Lymphknotenmetastasen, erfolgt eine onkologische Resektion. Dies beinhaltet neben der vollständigen Entfernung des Tumors im Gesunden auch die Ausräumung der mit hoher Wahrscheinlichkeit befallenen Lymphabflussbahnen.

Die kurative Tumorentfernung erfolgt entsprechend der Tumorart mit definierten Sicherheitsabständen als konventionelle Resektion oder mit laserchirurgischen Mitteln. Die Kontrolle einer kompletten Resektion im Gesunden kann nur histologisch, im Rahmen von Schnellschnittuntersuchungen, oder postoperativ histopathologisch erfolgen. Beim Plattenepithelkarzinom wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen. Daraus entstehende Beeinträchtigungen durch Funktionsverlust von z.B. Nerven- oder Muskelgewebe sollten in Kauf genommen werden – auch die Anlage

eines temporären oder dauerhaften Tracheostomas kann nötig sein. Größere Defekte werden durch plastische Verfahren gedeckt, um postoperative Funktionsdefizite zu minimieren [6]. Beim kleinen Stimmlippenkarzinom reicht ein Sicherheitsabstand von 1-3 mm aus. Sollte bereits präoperativ eine längere Nahrungskarenz absehbar sein, kann auch schon vor der Resektion eine Ernährungssonde angelegt werden.

Neben der Resektion des Primarius hat die Resektion der regionalen Lymphdrainagewege einen wichtigen Stellenwert. Die Operation wird unter dem Begriff der Neck-Dissection (ND) zusammengefasst. Führt die schon Anfang des letzten Jahrhunderts durchgeführte klassische radikale ND durch eine Resektion allen lymphatischen Gewebes zusammen mit der Resektion von fibroadipösen Strukturen (unter anderem des M. sternocleidomastoideums, des M. trapezius und der V. jugularis interna) [12] zu einer ausgedehnten Traumatisierung, konnte durch Adaptionen und Verfeinerungen eine deutliche Reduktion des Operationsausmaßes bei gleichem onkologischen Nutzen erreicht werden [29]. Gleichwohl bestimmt weiterhin die Lokalisation und Größe des Tumors und damit sein zu erwartendes Lymphabflussgebiet neben der präoperativen Abklärung der lymphogenen Metastasierung die Art der ND. Umstritten ist dagegen noch die Durchführung einer ND bei präoperativ unauffälligem Lymphknotenstatus, dem sog. cN0-Hals. Derzeit erfolgt bei \geq T2-Tumoren meist eine explorative, also diagnostische selektive ND, bei T1-Tumoren dagegen eine wait-and-see-Strategie bezüglich der ND. Eine abschließende Empfehlung konnte hier bisher noch nicht gegeben werden [31].

1.1.5.2 Bestrahlung

Neben der Operation stellt die Bestrahlung einen wichtigen Baustein der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren dar. So kann sie bei frühen Tumorstadien in kurativer Intention bereits ähnliche Chancen auf Heilung wie eine radikale Operation gewährleisten [7]. Auch für fortgeschrittene Tumoren hat sie als palliative Therapie, zur Linderung von Beschwerden, einen hohen Stellenwert. Die präoperative Strahlentherapie ist bei Kopf-Hals-Tumoren noch nicht etabliert und wird derzeit in Studien bewertet. Sie wird bisher nur sehr selten eingesetzt, da die lokoregionäre Tumorkontrolle gegenüber einer postoperativen Strahlentherapie schlechter erscheint [35]. In individuellen Heilversuchen wird die präoperative Strahlentherapie eingesetzt, um durch die Remission des Tumors eine Resektabilität überhaupt erst zu erreichen. Die postoperative adjuvante beziehungsweise additive Strahlentherapie (gegebenenfalls in Kombinati-

on mit einer synchronen Chemotherapie) wird bei Risikofaktoren für ein Rezidiv derzeit als Standardtherapie angesehen. Zu diesen Risikofaktoren zählen die Lokalisation und die Größe des Tumors ($\geq T3$), der Sicherheitsabstand von gesundem Gewebe um den Tumor im histologischen Präparat (Abstand < 10 mm, R1 oder R2), der Nachweis von perineuraler Infiltration, Lokalisation, Anzahl und Größe befallener Lymphknoten (mehr als zwei befallene Lymphknoten, Lymphknotenmetastase > 3 cm) sowie eine mögliche tumoröse Kapselüberschreitung der befallenen Lymphknoten. Bei Vorliegen von mindestens einem der genannten Risikofaktoren wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen [3, 46]. Ein Vorteil der postoperativen Strahlentherapie besteht in der genauen histopathologischen Beschreibung und Zuordnung von Risikogebieten, auf welche die Therapie fokussiert werden soll. Es wird hier eine Maximaltherapie angestrebt, da beim Auftreten eines Rezidives nur noch geringe Heilungschancen bestehen [1, 43, 49].

Klinische Volumina in der Strahlentherapie:

Bei den Planungsvolumina unterscheidet man entsprechend den Empfehlungen der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) drei Zielvolumina (siehe Abb. 1). Das makroskopische Tumervolumen („Gross Tumor Volume“, GTV) enthält den durch die Diagnostik sichtbaren Tumoranteil. Ihn umgibt das klinische Zielvolumen („Clinical Target Volume“, CTV) mit den vermuteten, nicht sichtbaren Tumorausläufern. Beide Volumina umfasst wiederum das Planungs-Zielvolumen („Planning Target Volume“, PTV), welches zusätzlich noch einen Sicherheitssaum (z.B. für Atmung, Peristaltik, Lagerungsunsicherheiten) hinzufügt. Daneben werden auch Volumina zur Schonung von Risikoorganen („Organs at Risk“, OAR) definiert.

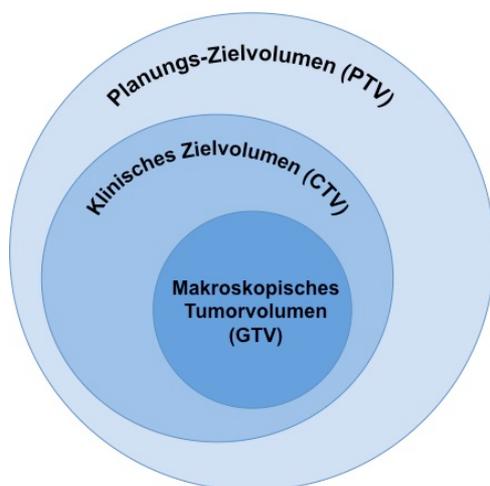


Abb. 1: Zielvolumina in der Strahlentherapie

Perkutane Strahlentherapie:

Die Strahlendosis wird mit Hilfe eines Linearbeschleunigers (Energie zwischen 4 und 21 Megaelektronenvolt, MeV) perkutan appliziert. Der Patient wird hierfür bequem gelagert und mit einer thermoplastisch angepassten Maske immobilisiert. Die Maske reicht bis über die Schultern hinaus, um auch den Hals-Nacken-Bereich in Position zu halten. Die Applikation erfolgt in verschiedenen Techniken:

Dreidimensionale konformale Bestrahlung (3D-CRT):

Die Bestrahlungsplanung erfolgt anhand einer Computertomographie dreidimensional. Durch die Verwendung von mehreren individuell geformten Bestrahlungsfeldern, zum Teil unter Zuhilfenahme von Keilfiltern, lässt sich der Hochdosisbereich gut an das bestrahlende Volumen (Planungs-Zielvolumen) anpassen. Hierdurch können die empfindlichen Normalgewebe möglichst gut geschützt werden.

Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT):

Eine noch konformalere Bestrahlung konnte durch die Entwicklung von intensitätsmodulierten Strahlentherapiegeräten (IMRT) erreicht werden. Hier wird die Dosis innerhalb der einzelnen Felder individuell moduliert, so dass auch konkav geformte Zielvolumina bestrahlt werden können. Somit wurde ein deutlich steilerer Abfall der Strahlendosis an den Grenzen zwischen dem Zielgewebe und dem umgebenden Normalgewebe erreicht. Dadurch werden die kritischen Organe besser geschont und hierdurch die akuten und chronischen Nebenwirkungen reduziert. Gleichzeitig müssen aber die Grenzen des zu bestrahlenden Volumens sehr genau festgelegt und geplant werden, um den Randbereich des Zielvolumens nicht zu knapp und mit einer zu geringen Dosis zu bestrahlen. Tumorrezidive in diesem Bereich würden dann als „Rand-Rezidive“ bezeichnet werden.

TomoTherapie:

Schließlich konnte durch die TomoTherapie die Beschränkung auf einzelne Felder aufgehoben werden. Hier erfolgt die Strahlenapplikation helical, ähnlich der Computertomographie durch einen um den Patienten rotierenden Linearbeschleuniger (6 MeV). Gleichzeitig wird aus jedem Winkel die Intensität der Strahlen durch Kollimatoren moduliert. Somit können durch die longitudinale Verschiebung des Patienten in der Röhre tausende einzelne Bestrahlungsfelder definiert werden (siehe Abb. 2).

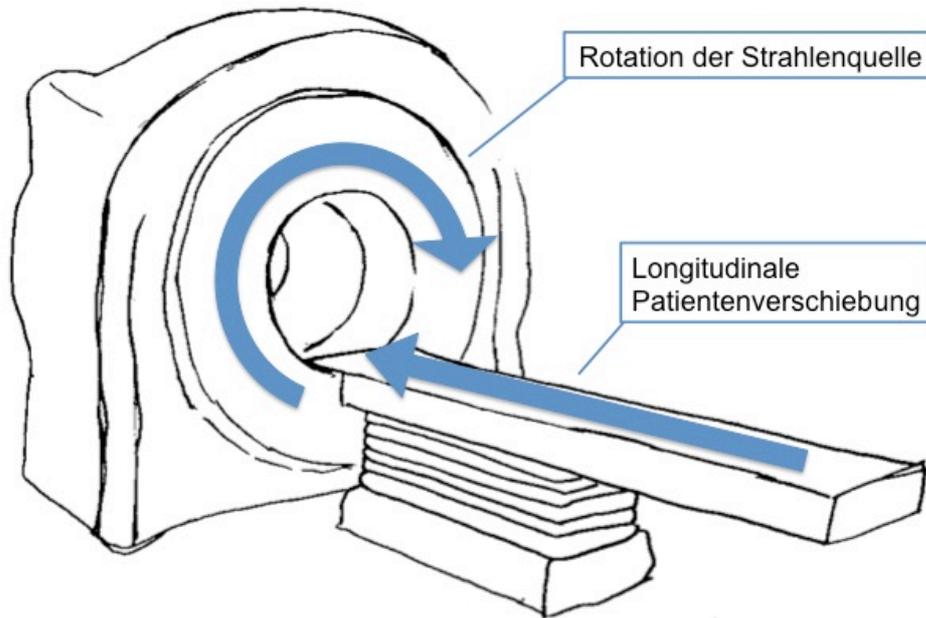


Abb. 2: Skizze der TomoTherapie-Einheit

Gleichzeitig kann hier vor jeder Bestrahlung eine „Lagerungs“-Computertomographie mit dem Bestrahlungsgerät selbst durchgeführt werden, um die Lagerung des Patienten sowie die Veränderung des Zielvolumens im Verlauf der Therapie zu kontrollieren (IGRT – image-guided radio therapy). Bei größeren Abweichungen können somit zwischen einzelnen Fraktionen neue Planungen der Zielvolumina durchgeführt werden. Durch diese Weiterentwicklung von IGRT-fähigen Geräten ließ sich die Präzision nochmals erhöhen. Im Ganzen scheint durch die IMRT die lokoregionäre Kontrolle und die Lebensqualität verbessert worden zu sein [37, 40, 44, 59].

Bestrahlungsplanung:

Die Planung der zu bestrahlenden Regionen erfolgt anhand von Computertomographiebildern. Hier werden die Zielregionen und die zu schützenden Risikoorgane konturiert. Nun wird durch Kalkulationsprogramme die Dosis in den einzelnen Regionen bestimmt. Sollte die Dosis in der Zielregion zu gering oder an den Risikoorganen zu hoch sein, erfolgt eine neue Planung. Eine Weiterentwicklung konnte in der IMRT und TomoTherapie durch die sogenannte inverse Bestrahlungs-Planung erreicht werden. Hier werden zunächst die Risikoorgane und die Zielvolumina festgelegt. Anschließend wird durch computerbasierte Bestrahlungsprogramme die Dosisapplikationen so festgelegt, dass sie möglichst hohe Dosen am PTV und möglichst geringe Dosen an den Risikoorganen ermöglichen.

Dosis und Fraktionierungsschemata:

Das Resektionsgebiet des Primärtumors wird mit mindestens 60 Gy bestrahlt. Bei Risikofaktoren wie z.B. geringem Sicherheitsabstand werden auch höhere Dosen bis 64 Gy und bei noch nachgewiesenem Resttumor auch 70 Gy appliziert.

Das Lymphabflussgebiet wird ebenfalls bestrahlt. Bei klinisch unauffälligem Lymphabflussgebiet (sog. N0-Neck) besteht trotzdem das Risiko einer mikroskopischen Tumorausbreitung. Durch eine Gesamtdosis von 45-50 Gy kann hier eine 90%ige Lokalkontrolle erreicht werden. Die Dosierung der Strahlung wird zusätzlich abhängig von der Lage und Anzahl der befallenen Lymphknoten gemacht. So werden bei großen Lymphknotenmetastasen sowie bei Kapseldurchbruch ähnliche Dosen wie am Primärtumor verabreicht [46]. Die zusätzliche Bestrahlung der Hochrisikoreale wird als Boost-Bestrahlung bezeichnet. Diese wird entweder als zusätzliche Bestrahlung an die Hauptbestrahlung angeschlossen oder im Rahmen der IMRT als simultaner integrierter Boost (SIB) gleichzeitig zur Hauptbestrahlung appliziert. Für die Planung der Bestrahlungsfelder werden Richtlinien der Fachgesellschaften herangezogen [25, 26]. Aufgrund der vielen Variablen wie Tumorlokalisierung, Resektionsausmaß, Lymphknotenmetastasierung reichen diese Richtlinien jedoch nur als Leitfaden aus. Die Festlegung des genauen Zielvolumens und der Einstrahlrichtungen sowie die individuelle Dosismodulation sind sehr von der Erfahrung des Strahlentherapeuten und des Physikers abhängig und somit sicherlich auch in einem gewissen Umfang variabel.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass auch interstitielle Verfahren zur Strahlenapplikation möglich sind. Hierbei werden radioaktive Partikel an oder in den Tumor platziert. Da diese in der vorliegenden Arbeit aber nicht zur Anwendung kommen, werden sie hier nicht näher erläutert.

Die Gesamtdosis der Strahlentherapie wird in einzelne kleinere Einzeldosen aufgeteilt, die sogenannten Fraktionen. Man macht sich hier die unterschiedliche Erholungsfähigkeit des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Gewebe zunutze. Erholt sich das Normalgewebe nach einer Fraktion zum Teil von der Bestrahlung, so ist diese „Erholung“ beim Tumorgewebe deutlich geringer ausgeprägt. Üblicherweise werden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils Fraktionen von 1,8 - 2 Gy appliziert mit anschließender zweitägiger Therapiepause. Pro Woche werden somit ca. 9 - 10 Gy erreicht. Abweichend von diesem üblichen Fraktionierungsschema existieren

auch andere Schemata, auf die aber nicht weiter eingegangen werden soll, da sie im Kollektiv dieser Arbeit nicht vorkommen.

Im Anschluss an die Bestrahlung des Hauptvolumens werden die Risikogebiete mittels Boost bestrahlt. Auch hier werden jeweils wieder 1,8 - 2 Gy pro Fraktion appliziert.

Alternativ kann im Rahmen der TomoTherapie durch die Feldmodulation bereits während der Bestrahlung des Hauptvolumens an den Hochrisikoarealen eine erhöhte Dosis abgegeben werden (simultaner integrierter Boost).

1.1.5.3 Kombinierte postoperative Radiochemotherapie

In den fortgeschrittenen Stadien der Kopf-Hals-Tumoren (Stadium III und IV) zeigt sich nach alleiniger postoperativer adjuvanter Bestrahlung nur eine unbefriedigende 2-Jahresüberlebensrate von unter 30 %. Meist kommt es zu schwer therapierbaren Lokalrezidiven. Durch eine simultane Radiochemotherapie konnte aber ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden [4]. Ursächlich hierfür ist ein synergistischer Effekt zwischen Chemotherapie und Strahlentherapie. Zum einen wird die Reparatur der durch die Strahlen bewirkten DNA-Schäden inhibiert. Zum anderen werden durch die Chemotherapie direkt Zellen angegriffen, welche sich in strahlenresistenten Zellzyklusphasen befinden. Je nach Chemotherapeutikum kann es zu einer verstärkten Akuttoxizität kommen; auch ist die Morbidität in der kombinierten Therapie erhöht [10]. Die Chemotherapieschemata basieren meist auf Cisplatin.

1.1.6 Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie

Unterschieden werden akute und chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Die akuten treten etwa ab der dritten Bestrahlungswoche bis zum dritten Monat nach Beendigung der Therapie auf, heilen aber meist nach 2-3 Wochen von selbst wieder ab. Die wichtigsten akuten Nebenwirkungen im Kopf-Hals-Bereich sind Mukositis, Xerostomie, Schmerzen im Mund, Dysphagie, Ageusie, Dysosmie, Strahlendermatitis. Als Ursache gilt eine verminderte Zellproliferationsrate bei zugleich vermehrtem Zellverlust. Daneben treten auch entzündliche Reaktionen auf. Kommt es hierdurch zu Vernarbungen, können die Folgen auch chronifizieren, so dass man von „consequential late effect“ spricht.

Die chronischen Nebenwirkungen setzen etwa nach dem 3. Monat ein, persistieren häufig und können auch progredient sein. Ursächlich hierfür sind Schäden und Um-

bauprozesse an den Gefäßen und Kapillaren. Gleichzeitig kommt es durch die Bestrahlung zur Differenzierung von Fibroblasten zu Fibrozyten. Die hierdurch entstehenden Fibrosierungen können zu weiteren Vernarbungen und diese wiederum zur Verödung kleiner Lymphgefäße mit konsekutiven Ödemen führen.

Die Ausprägung der Folgeschäden ist durch die Strahlendosis und die Fraktionierung bedingt. Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Gewebe und Organe in ihrer Strahlenempfindlichkeit. Dargestellt wird dies in ihrer Toleranzdosis – der Dosis, bei der ein Schaden bzw. Funktionsdefizit eintritt. So ist zum Beispiel davon auszugehen, dass ab einer Dosis von mehr als 26 Gy die Funktion der Parotis dauerhaft eingeschränkt sein kann [17]. Bis zu einem Jahr nach Strahlentherapie kann mit einer Erholung der Funktion gerechnet werden. Dies ist in der Planung der Strahlentherapie zu berücksichtigen.

Zu den chronischen Nebenwirkungen im HNO-Bereich zählen Teleangiektasien, Mundtrockenheit, Hautfibrose, Gewebsödeme, Osteoradionekrosen, Trismus und Dysphagie. Die Xersostomie kann zusätzlich über eine Veränderung der Mundflora die prokariösen Effekte der Strahlentherapie verstärken [41]. Die Veränderungen in der Geschmacks- und Geruchswahrnehmung bilden sich meist selbstständig wieder zurück.

Die Einteilung des Schweregrades von Nebenwirkungen nach onkologischer Therapie kann über verschiedene Scores objektiviert werden. In dieser Arbeit erfolgt die Dokumentation entsprechend der CTC-AE Version 4.0 des United States Department of Health [53]. Allgemein werden allen Nebenwirkungen 6 Schweregrade zugeordnet (Tab. 4). Die höchsten Schweregrade werden aber bei einzelnen Nebenwirkungen nicht erreicht.

Tab. 4: Schweregrad nach CTC-AE

Grad	Symptomatik
0	Keine
1	Gering, leicht
2	Mäßig, deutlich
3	Stark, ausgeprägt
4	Lebensbedrohlich, mit Behinderung verbunden
5	Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang

Neben der Dokumentation der Nebenwirkungen von einzelnen Organgruppen kann auch der Allgemeinzustand des Patienten während der Therapie mit Scores klassifi-

ziert werden. In dieser Arbeit erfolgt dies über den sogenannten ECOG (ECOG-Performance Status, Eastern Cooperative Oncology Group) [45]. Ähnlich wie beim CTC-AE wird auch hier die zunehmende Einschränkung des Allgemeinzustandes in 6 Stufen unterteilt (Tab. 5). In dieser Arbeit werden der ECOG und die CTC-AE-Werte nebeneinander dokumentiert und aufgeführt.

Tab. 5: ECOG

ECOG	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod.

1.1.7 Nachsorge

Die Nachsorge beginnt unmittelbar nach Abschluss der onkologischen Therapie und soll zum einen die Ergebnisse derselben überwachen. Neben der lokalen Tumorkontrolle sind zum anderen aber auch die Überwachung und weitere Therapie der akuten und chronischen Therapiefolgen Teil der Nachsorge. Hierzu zählen physikalische Maßnahmen bei Lymphödemen und fibrotischen Bindegewebsveränderungen sowie logopädische Therapie bei Dysphagie und die Behandlung der Xerostomie. Der Untersuchungsumfang und die apparative Diagnostik werden vom Risiko eines Rezidivs abhängig gemacht und müssen daher individuell für jeden Patienten eruiert werden. In den ersten 12 Monaten erscheinen Untersuchungen im Abstand von 6-12 Wochen adäquat. Da Lokalrezidive zu 80 % innerhalb der ersten 3 Jahre auftreten, werden die Untersuchungsintervalle im weiteren Verlauf erweitert [39].

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Evaluation der adjuvanten Behandlung von Hals-Kopf-Karzinomen mit der helicalen TomoTherapie.

2 Materialien und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 2007 und 2010 eine adjuvante Therapie nach onkologischer Resektion eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich mit einer helicalen Bestrahlung am TomoTherapiegerät der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhielten.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die definitiv, also ohne vorherige onkologische Resektion, radio- oder radiochemotherapiert wurden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits in der Vorgeschichte eine Bestrahlung im Gesicht-, Hals- oder Nackenbereich erhalten hatten.

2.2 Therapie

2.2.1 Operation

Alle in dieser Studie beobachteten Patienten wurden zunächst an ihren Tumoren operiert. Dies erfolgte intern in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik sowie der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Aber auch Patienten, die an anderen Krankenhäusern operiert worden waren, stellten sich hier zur adjuvanten Therapie vor.

2.2.2 Vorstellung im Tumorboard

Im interdisziplinären Board für Kopf-Hals-Tumore des Klinikum rechts der Isar (Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, III. Medizinische Klinik (Hämatologie/Onkologie), Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Abteilung für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Institut für Röntgendiagnostik, Abteilung für Neuroradiologie, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik) wurde für jeden Patienten individuell die adjuvante Therapie entsprechend den aktuellen Richtlinien des Tumorzentrums Münchens [39] festgelegt. Diese bestand entweder in einer alleinigen Bestrahlung oder in einer kombinierten Radiochemotherapie. Eine simultane Chemotherapie erfolgte bei Risikokonstellationen wie residualem Tumorgewebe (R1 + R2), multiplen

Lymphknotenmetastasen oder ECE der Lymphknotenmetastasen. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Chemotherapie wurden das Boostvolumen und die Boostdosis entsprechend angepasst und erhöht.

2.2.3 Strahlentherapie

Anhand der Informationen aus dem OP-Bericht, den histopathologischen Befunden und einer postoperativ neu durchgeführten Planungs-Bildgebung erfolgte die Festlegung des PTV. Die applizierte Dosis betrug insgesamt 50 Gy, aufgeteilt auf jeweils 2 Gy pro Wochentag. Bei Risikofaktoren wie einer R1-Situation oder ECE wurde eine Boostbestrahlung der Hochrisikoregionen durchgeführt. Dies erfolgte bei simultaner Chemotherapie bis zu einer Dosis von 60-64 Gy à 2,0 Gy Einzeldosis oder, falls keine Chemotherapie durchgeführt wurde, bis zu einer Dosis von 66 Gy. Es wurde individuell entschieden, ob die Boostbestrahlung an einem 3D-Bestrahlungsgerät oder am Tomo-Bestrahlungsgerät erfolgte.

Beim Konzept der SIB-Bestrahlung wurde der Boost simultan in die Bestrahlung integriert. Im Planungsvolumen erfolgte eine Applikation von 54 Gy à 1,8 Gy auf 30 Behandlungstage verteilt. Die Hochrisikoregionen erhielten durch die Intensitätsmodulation eine Dosis von 2,14 Gy bis zur Gesamtdosis von 64,2 Gy oder 2,2 Gy bis zur Gesamtdosis von 66 Gy, abhängig davon, ob eine simultane Chemotherapie möglich war oder nicht. Die SIB-Bestrahlungen erfolgten ausschließlich am Tomo-Bestrahlungsgerät.

Zur Bestrahlung wurden die Patienten mittels thermoplastischer Gesichts- und Schultermasken immobilisiert. Vor jeder Bestrahlung erfolgte die Kontrolle der Lagerung sowie eventueller Veränderungen des Zielvolumens mit einer durch das Gerät selbst durchgeführten Computertomographie. Abweichungen konnten somit vor jeder Applikation korrigiert werden.

2.2.4 Chemotherapie

Die simultane Chemotherapie bestand aus einer Gabe von Cisplatin 20 mg/m²/d am 1. – 5. sowie 29. – 33. Tag der Bestrahlung. Bei Patienten, die in den ersten Monaten des Beobachtungszeitraums eine kombinierte Therapie erhielten, wurde zusätzlich 5-FU (5-Fluorouracil) appliziert (entsprechend Fietkau-Protokoll, [20]). Dieses Vorgehen wurde aufgrund der erhöhten Schleimhaut-Toxizität aber wieder verlassen. Wäh-

rend der kombinierten Therapie mit Bestrahlung und Chemotherapie wurden die Patienten stationär behandelt.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Strahlentherapieakte

Die Erhebung der Daten erfolgte zunächst aus den Strahlentherapieakten. Diese Akte wird für jeden Patienten erstellt, der eine Bestrahlung in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erfährt. Hier werden alle Daten, die zur Planung und Durchführung der Bestrahlung benötigt werden oder auch sonst anfallen, gesammelt. Des Weiteren werden hier auch die Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert. Die eigens erhobenen Daten wurden der Akte beigelegt.

2.3.2 Klinikinterne digitale Dokumentation

Da im Laufe des Beobachtungszeitraums die Daten immer mehr auch digital hinterlegt wurden, konnten gewisse Recherchen auch im klinikinternen Dokumentationssystem „SAP“ (SAP ERP Central Component, Release 6.0, SP15 November 2008, SAP AG Walldorf, Deutschland) erfolgen. Hier ließen sich v.a. auch aus anderen Kliniken Verlaufsdaten, wie z.B. erneute Klinikaufenthalte, Rezidive oder auch der Todeszeitpunkt eruieren.

2.3.3 Anfrage bei niedergelassenen Ärzten

Sollten Patienten schon längere Zeit nicht mehr in der eigenen Klinik zur Nachsorge erschienen sein, erfolgte eine Anfrage an die niedergelassenen Hausärzte oder Fachärzte mittels Telefonat oder Fax zur Ermittlung des aktuellen Status.

2.3.4 Telefonat mit Patienten

Falls möglich, erfolgte ein telefonisches Interview mit den Patienten. Hier wurde das Nebenwirkungsspektrum entsprechend der CTC-AE-Tabelle abgefragt und dokumentiert.

2.3.5 Tumorregister München und Einwohnermeldeamt

Über die Datenbank des Tumorregisters München war eine Recherche speziell bei Patienten möglich, die schon länger nicht mehr zur Nachsorge erschienen waren oder bei denen auch sonst keine aktuellen Daten zu bekommen waren. Da in dieser

Datenbank auch die Daten des Einwohnermeldeamtes einfließen, können Todesdaten zuverlässig erfasst werden.

2.3.6 Datenbank

Sämtliche gesammelte Daten und Informationen wurden in einer eigens neu konzipierten und gestalteten Datenbank erfasst. Dies erfolgte mit Hilfe des Programms „Microsoft Access“ (Version 2007, Firma Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Diese Datenbank konnte dann zur weiteren statistischen Auswertung in die Programme „Excel“ und „SPSS“ übertragen werden (siehe hierzu Kapitel 2.5).

2.4 Daten

Aus den oben genannten Quellen sowie aus der eigenen Datenerhebung konnten somit die folgenden Daten gesammelt werden.

2.4.1 Biografische Daten

An biografischen Daten wurden für jeden Patienten folgende erfasst:

- Geburtsdatum
- Nikotinabusus, soweit dokumentiert entsprechend der „pack-years“ (py, ein pack-year entspricht 20 Zigaretten pro Tag an jedem Tag eines Jahres)
- Alkoholkonsum und Alkoholabusus
- Nebenerkrankungen

2.4.2 Prätherapeutische Daten

Zur Planung und Durchführung der Therapie waren folgende Daten ausschlaggebend und wurden erfasst:

- Dokumentation der präoperativen Bildgebung und der präoperativen Panendoskopie
- Klinik, in welcher die Operation durchgeführt wurde
- Art der Operation und Ausmaß der Neck-Dissection
- Lokalisation des Tumors
- Die postoperativen histopathologischen Untersuchungsergebnisse nach WHO-Einteilung (vergleiche auch Kapitel 1.1.2)

Hierzu zählen:

- Tumorhistologie

- Differenzierungsgrad (Grading)
 - Tumorgröße und Eindringtiefe beziehungsweise Infiltration von Nachbarorganen (T-Status)
 - Anzahl und Lokalisation der metastatisch befallenen Lymphknoten mit Angabe der Anzahl der entfernten Lymphknoten (N-Status)
 - ECE (extracapsullary extension) – Beschreibung, ob eine Metastase bereits die Kapsel eines Lymphknotens durchbrochen hat
 - Infiltration des Tumors in Venen (V-Status) oder Lymphgefäße (L-Status)
 - Beschreibung, ob ein Residualtumor belassen wurde (R-Status) und gegebenenfalls, wo sich dieser befindet
- Aus diesen Daten ergibt sich dann das Tumorstadium entsprechend der UICC.

2.4.3 Daten aus der Therapiephase

2.4.3.1 Bestrahlung

Zur Strahlentherapie wurden folgende Daten dokumentiert:

- Einzeldosis im Hauptplan
- Gesamtdosis im Hauptplan
- Art der Applikation des Boost, ob als SIB am Tomo-Bestrahlungsgerät oder am 3D-Bestrahlungsgerät
- Einzeldosis des Boost
- Gesamtdosis des Boost
- Dosis an Risikoorganen, soweit dies dokumentiert oder berechnet wurde.

2.4.3.2 Chemotherapie

Bei einer zusätzlichen Chemotherapie wurden die Art, Dosis und Dauer dokumentiert. Auch wurden Besonderheiten wie eine Dosisreduktion oder Abbruch der Chemotherapie bei Nebenwirkungen festgehalten.

2.4.3.3 Nebenwirkungen

Die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung sowie der Allgemeinzustand wurden mindestens einmal in der Woche durch einen Arzt in der Strahlentherapieakte ent-

sprechend der Schweregrade nach CTC-AE und ECOG dokumentiert. Sollten die Nebenwirkungen deskriptiv niedergelegt worden sein, erfolgte eine Umrechnung in die Schweregrade. Die Daten waren bei stationär behandelten Patienten auch zum Teil in den Kurven-Blättern zu finden.

Dokumentiert wurde auch der Gewichtsverlauf im Rahmen der Therapie. Eine Auswertung dieser Daten erfolgt jedoch im Rahmen einer anderen Studie.

2.4.4 Posttherapeutische Daten

Festgelegte posttherapeutische Nachuntersuchungen erfolgten regelhaft 6 Wochen nach Beendigung der Therapie sowie im weiteren Verlauf nach 3, 6, 12, 18, 24 Monaten. Individuelle Abweichungen hiervon waren möglich, genauso wie Nachuntersuchungen an den zuweisenden Kliniken der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sowie Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Bei den Nachuntersuchungen wurde ein klinischer Befund erhoben. Nebenwirkungen wurden abermals entsprechend der CTC-AE des ECOG dokumentiert.

Bildgebende Verfahren zur Nachsorge erfolgten entsprechend den Empfehlungen des Tumorzentrums München [39]. Bei Rezidiven oder metachroner Fernmetastasierung wurden entsprechende weiterführende Therapien eingeleitet.

Bei Patienten, welche schon mehr als 6 Monate zu keiner dokumentierten Nachsorgeuntersuchung erschienen waren, erfolgte eine telefonische Rücksprache mit dem Patienten selbst, mit Angehörigen oder auch mit dem behandelnden Haus- oder Facharzt.

Sämtliche erlangten Daten wurden wiederum in den Strahlentherapieakten sowie auch in der Datenbank hinterlegt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte zum einen mit dem Programm „Excel für Mac“ (Version 14.2.5, Firma Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), zum anderen mit dem Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 20.0.0, Firma IBM, www.ibm.com/legal/copytrade.shtml).

2.5.1 Deskriptive Statistiken

Bezüglich der biografischen und prätherapeutischen Daten erfolgte eine deskriptive Auswertung nach Häufigkeit bezogen auf das Gesamtkollektiv. Die hier beschriebenen Subgruppen wurden dann zum Teil in den weiterführenden statistischen Auswertungen eingebracht.

Um Zusammenhänge zwischen einzelnen Gruppen zu erkennen, wurde in der Kreuztabelle der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ verwendet.

2.5.2 Kaplan-Meier-Kurve

Die Kaplan-Meier-Kurve hilft zur Darstellung von Ereignissen in einem Zeitverlauf [33, 63]. Allgemein gilt, dass geschätzt wird, ob in einem Zeitintervall bei einem Patienten ein bestimmtes Ereignis nicht eintritt. Tritt das Ereignis ein, kommt es zu einem Abfall der Kurve und der Patient wird zensiert. Sind zu einem bestimmten Zeitpunkt keine Informationen mehr verfügbar (z.B. Ende der Nachsorge oder Tod), wird der Patient ebenfalls zensiert, die Kurve fällt aber nicht ab. Je mehr Patienten zensiert werden, desto größer sind das Konfidenzintervall und damit auch die Unsicherheit. Als Beginn des Beobachtungsintervalls gilt hier der OP-Tag als Datum der Erstdiagnose. Da in der Kaplan-Meier-Kurve jeweils die Patienten zensiert werden, über die keine Informationen mehr vorliegen, kann hieraus eine aktuarische Analyse erfolgen [14]. Folgende Ereignisse wurden hier überprüft:

2.5.2.1 Lokoregionäre Kontrolle

Die lokoregionäre Kontrolle (locoregional control, LRC) beschreibt das Zeitintervall, bis als Ereignis ein Lokalrezidiv des Primärtumors oder eine neue lokoregionäre Lymphknotenmetastase auftritt. Tritt dieses Ereignis nicht ein, wird der Patient am Ende seines Beobachtungszeitraums oder am Todestag zensiert.

2.5.2.2 Metastasenfreies Überleben

Das metastasenfreie Überleben (metastasis-free survival, MFS) beschreibt in unserer Auswertung als Ereignis nur das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen nach der Erstdiagnose. Obwohl von der Namensbedeutung die Bezeichnung metastasenfreies Intervall oder metastasenfreie Zeit korrekter wären, wird in dieser Arbeit die

Definition so gewählt, da sie sich mit den meisten der im Folgenden zu vergleichenden Veröffentlichungen deckt.

2.5.2.3 Zweitkarzinome

Hier wird als Ereignis das Auftreten eines weiteren Malignoms gewertet. Nicht eingeschlossen sind Rezidive oder Fernmetastasen.

2.5.2.4 Krankheitsspezifisches Überleben

Zur Ermittlung des krankheitsspezifischen Überlebens (disease-specific survival, DSS) wird die Todesursache beachtet und nur ein tumorspezifisches Ableben als Ereignis gewertet.

2.5.2.5 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) beinhaltet jeglichen Todesfall, unabhängig, ob mit dem Tumor im Zusammenhang stehend oder nicht.

2.5.3 Potentiell prognostische Einflussgrößen

Zur Abschätzung von potentiellen Einflussgrößen auf die Überlebenszeiten erfolgte zunächst eine univariate Analyse. Mit Hilfe des logrank-Tests können etwaige Unterschiede auf ihre Signifikanz überprüft werden. Als Signifikanzniveau α wurde 5 % festgelegt.

Der Einfluss von verschiedenen Variablen (sog. multivariate Analyse) auf die Überlebenszeit wird mit Hilfe der Cox-Regression untersucht. Voraussetzung hierfür ist, dass die Hazard-Ratio über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant ist. Das heißt, die Sterberate für die einzelnen Variablen muss sich gleichsinnig über die Zeit verteilen. Veranschaulicht an der Kaplan-Meier-Kurve dürfen sich also zwei Kurven nicht kreuzen. Die aus der Cox-Regression angegebene Hazard-Ratio zeigt nun, um wie viel größer das Risiko der einen Gruppe gegenüber der anderen Gruppe einer Variable ist, zu sterben. Zusätzlich wird für die Hazard-Ratio das 95 %-Konfidenzintervall angegeben, um somit über den likelihood-ratio-Test die statistische Relevanz anzuzeigen [11, 63].

2.5.4 Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen

2.5.4.1 Verlauf aller Nebenwirkungskategorien

Zur Veranschaulichung der Nebenwirkungen erfolgte die Darstellung mit Säulendiagrammen, in welchen die jeweils höchsten Schweregrade der einzelnen CTC-AE-Kategorien beziehungsweise des ECOG eingingen. Sollte bei einzelnen Patienten keine Angabe zu einer Nebenwirkungskategorie gemacht worden sein, wurde dies ebenfalls vermerkt.

Einzelnen herausgegriffen wurden dann noch die akuten Toxizitäten ab dem Schweregrad 3 während der Strahlentherapie. Ab diesem Schweregrad sind die Nebenwirkungen so gravierend, dass meist schon eine stationäre Therapie erfolgen muss. Die Daten der akuten Toxizität wurden daneben auch bezüglich des Zusammenhangs mit einer ggf. erhaltenen Chemotherapie korreliert.

2.5.4.2 Verlauf der Xerostomie

Die Xerostomie hat in Bezug auf die chronischen Nebenwirkungen einen besonderen Stellenwert. Sie ist ursächlich mitverantwortlich für weitere Folgebeschwerden wie Parodontose, Karies und Schluckschwierigkeiten [27]. Aufgrund des ausgeprägten assoziierten Leidensdrucks [5] liegen in unseren Nachuntersuchungen hierüber die meisten Berichte und Dokumentationen vor. Daher konnte hier eine graphische Darstellung dieser Nebenwirkung im Verlauf über eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve entwickelt werden. Als Ausgangsmenge wurden alle Patienten eingeschlossen, bei welchen ab dem Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung nach der Strahlentherapie mindestens eine Xerostomie zweiten Grades vorlag. Das Ereignis, welches zu einem Abfall der Kurve führt, ist: „Schweregrad 2 nach CTC-AE liegt nicht mehr vor“. Ansonsten wurden die Patienten nach Ende des Überwachungszeitraums oder beim Tod zensiert. Auf der Kurve ist somit zu erkennen, wie viele Patienten während der Nachbeobachtung sich von den Xerostomie-Symptomen erholten.

Als Haupteinflussgröße für das Auftreten einer chronischen Xerostomie nach Bestrahlung wird die Strahlendosis an der Parotis angesehen. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve wird hier der Einfluss der Strahlendosis auf die Xerostomie eruiert.

2.5.5 Follow-up

Das Follow-up, also die Zeitspanne, wie lange ein Patient nach Diagnose der Erkrankung nachgesorgt wurde, entspricht den Werten aus dem Overall-Survival, da auch hier jeder Patient bis zum Ende der Nachsorge bzw. seinem Tod erfasst ist. Zur Ermittlung des medianen Follow-up erfolgte die Berechnung entsprechend der inversen Kaplan-Meier-Kurve [50].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juni 2007 bis August 2010 erfolgte bei 86 Patienten eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie nach Resektion eines Karzinoms in der Kopf-Hals-Region mittels TomoTherapie.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den beobachteten Patienten waren 67 (78 %) männlich und 19 (22 %) weiblich. Das mediane Alter betrug 58 Jahre mit einer Spannweite von 28 bis 80 Jahren (siehe Abb. 3).

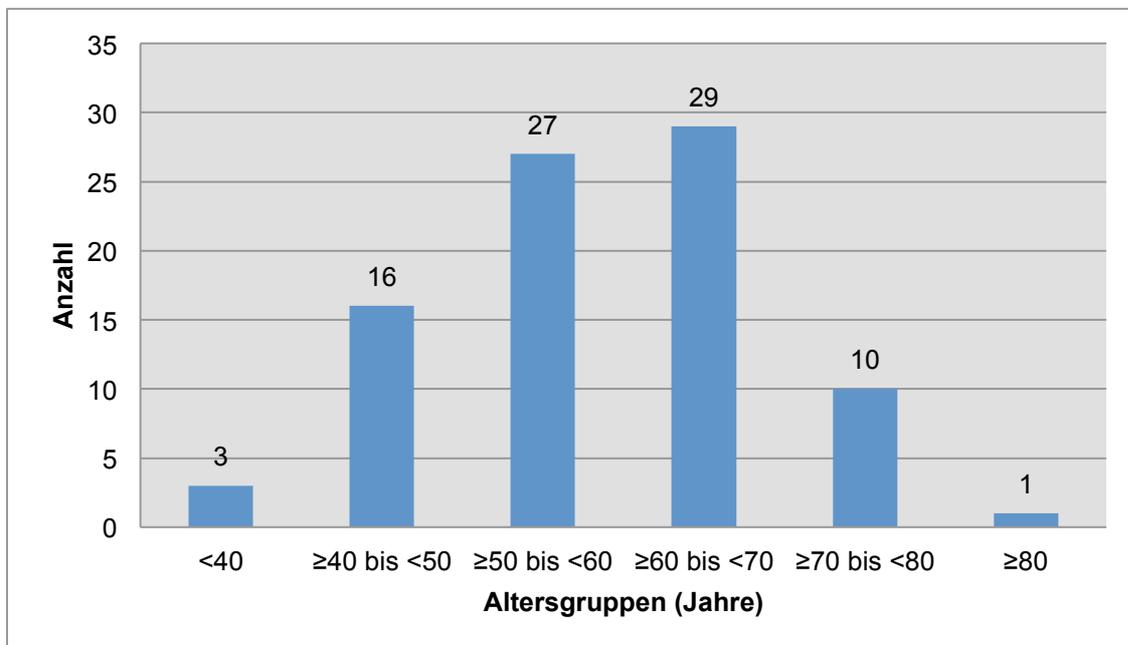


Abb. 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n = 86)

3.1.2 Risikofaktoren

57 (66 %) Patienten waren oder sind Raucher. Bei 50 Patienten waren die „pack years“ (py) dokumentiert. Der Mittelwert betrug hier 48 py, der Median 43 py mit einer Spannweite von 2 bis 160 py.

Bei 70 (81 %) der Patienten liegt regelmäßiger Alkoholkonsum vor, bei 21 (24 %) bestand oder besteht ein chronischer Alkoholabusus.

3.1.3 Nebenerkrankungen

Bei 41 Patienten lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie oder schon manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen vor.

7 Patienten hatten bereits einen malignen Tumor in der Vorgeschichte. Ein Patient hatte in der Vorgeschichte ein Seminom, welches mit einer Semikastration behandelt wurde. Bei einem Patienten bestand ein synchrones Bronchialkarzinom, welches nach Resektion aber keiner weiteren adjuvanten Therapie bedurfte. Zwei Patienten wurden aufgrund eines malignen Melanoms behandelt – genauere Informationen lagen hierzu jedoch nicht vor. Eine Patientin wurde bereits bei einem Mammakarzinom nach Resektion adjuvant chemotherapiert und lokal nachbestrahlt. Einer weiteren Patientin wurde bei Zervixkarzinom die Gebärmutter entfernt. Als semimaligner Tumor wurde einem Patienten ein Basaliom an der Schläfe entfernt. Hier erfolgte keine Nachbestrahlung.

3.2 Prätherapeutische Daten

3.2.1 Staginguntersuchungen

Bei allen Patienten erfolgte eine ausführliche Bildgebung zum Staging entweder mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie beziehungsweise in Kombination von beiden. Eine Panendoskopie zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms wurde bei allen Patienten, die im Hause operiert wurden, durchgeführt. Auch bei den auswärtig operierten Patienten war dies nach Rücksprache erfolgt, der Befund lag jedoch nicht immer vor.

3.2.2 Operation

60 Patienten wurden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik (HNO) und 18 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München operiert. Von den 8 auswärtig operierten Patienten erfolgte die Operation bei zwei Patienten im Ausland (Griechenland und Russland) und bei den restlichen Patienten in anderen deutschen Kliniken (siehe Abb. 4).

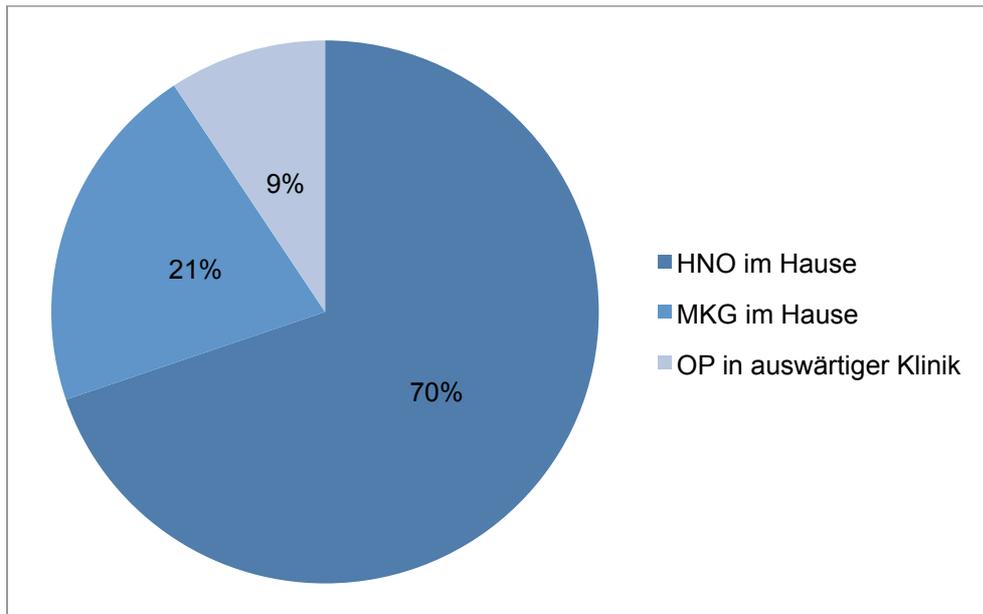


Abb. 4: Operation durchführende Klinik (n = 86)

Die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors bedingte die Technik der Resektion. Es wurde stets eine komplette Resektion des Tumors angestrebt und meist auch mittels intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen verifiziert (siehe hierzu auch R-Stadium). Je nach Lokalisation des Tumors sowie entsprechend der präoperativen Bildgebung der Lymphabflusswege erfolgte bei allen Patienten eine Neck-Dissection. Über die beiden im Ausland operierten Patienten liegt keine Information bezüglich der Neck-Dissection vor. Im Median wurden 6 Lymphknoten-Level (Spannweite 1 bis 10 Lymphknoten-Level) pro Patient ausgeräumt. Bei 36 Patienten erfolgte die Neck-Dissection einseitig, bei 48 Patienten beidseits (siehe Abb. 5). Im Median wurden hierbei 29 Lymphknoten entfernt (Spannweite 1 bis 75 Lymphknoten).

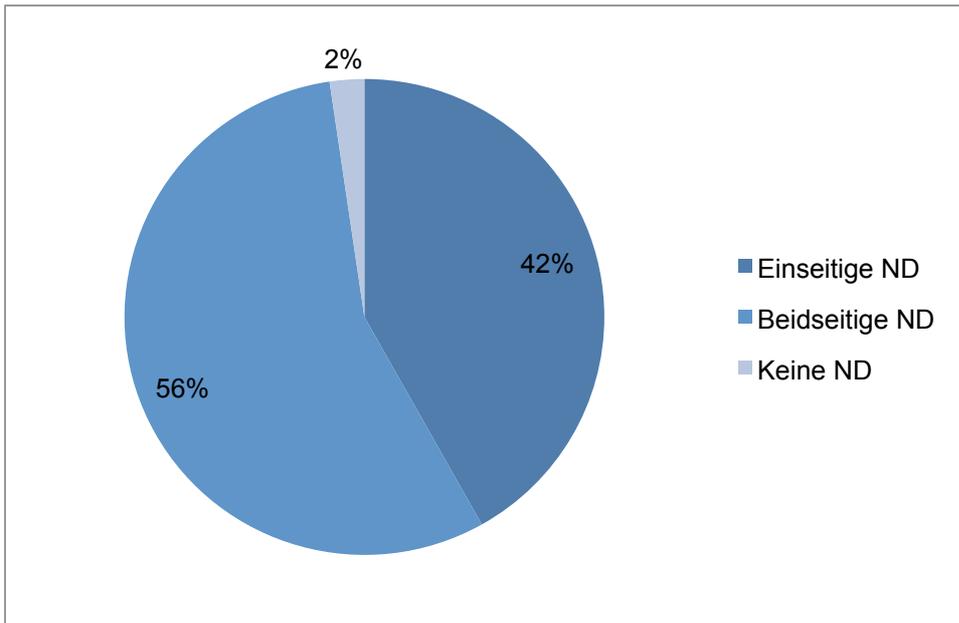


Abb. 5: Durchführung der Neck-Dissection (ND, n = 86)

3.2.3 Tumorcharakteristika

3.2.3.1 Lokalisation

Bei 6 Patienten befand sich der Tumor im Bereich des Nasopharynx, bei 22 in der Mundhöhle, bei 39 im Oropharynx, bei 13 im Hypopharynx und bei 3 Patienten am Larynx. Des Weiteren lag bei drei Patienten ein Speicheldrüsenkarzinom vor (siehe Abb. 6).

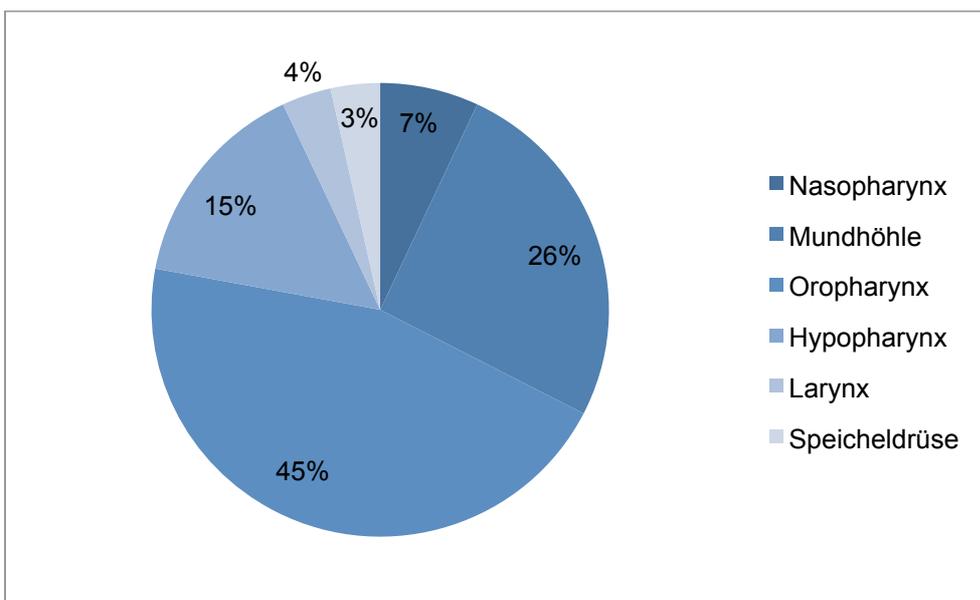


Abb. 6: Lokalisation der Tumoren (n = 86)

3.2.3.2 Tumorhistologie und Grading

Bei 81 Patienten lag ein Plattenepithelkarzinom vor. An den Speicheldrüsen war einmal ein adenoidzystisches Karzinom, einmal ein myoepitheliales Speicheldrüsenkarzinom sowie einmal ein mukoepidermoides Karzinom zu finden. Bei einem Patienten zeigte sich ein synoviales Sarkom des Sulcus glossoalveolaris und bei einem Patienten ein schlecht differenziertes Adenokarzinom der Nasennebenhöhle.

Bei einem Patienten lag ein hochdifferenziertes Karzinom (G1) vor, bei 41 ein mäßiggradig differenziertes (G2) und bei 43 Patienten ein niedrig differenziertes (G3) Karzinom. Bei der in Russland operierten Patientin war keine Angabe zum Differenzierungsgrad vorhanden (siehe Abb. 7).

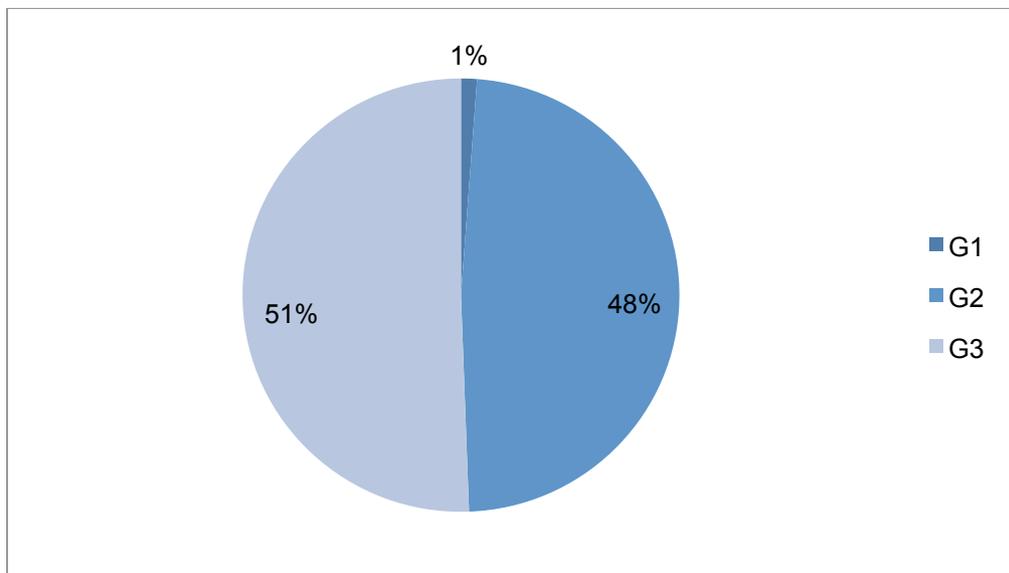


Abb. 7: Verteilung des Differenzierungsgrades der Karzinome (n = 85)

3.2.3.3 T-Stadium

Bei 20 Patienten lag ein pT1-Stadium vor, bei 41 ein pT2-Stadium, bei 9 ein pT3-Stadium und bei 16 Patienten ein pT4-Stadium. Die Verteilung ist in folgender Graphik veranschaulicht (siehe Abb. 8).

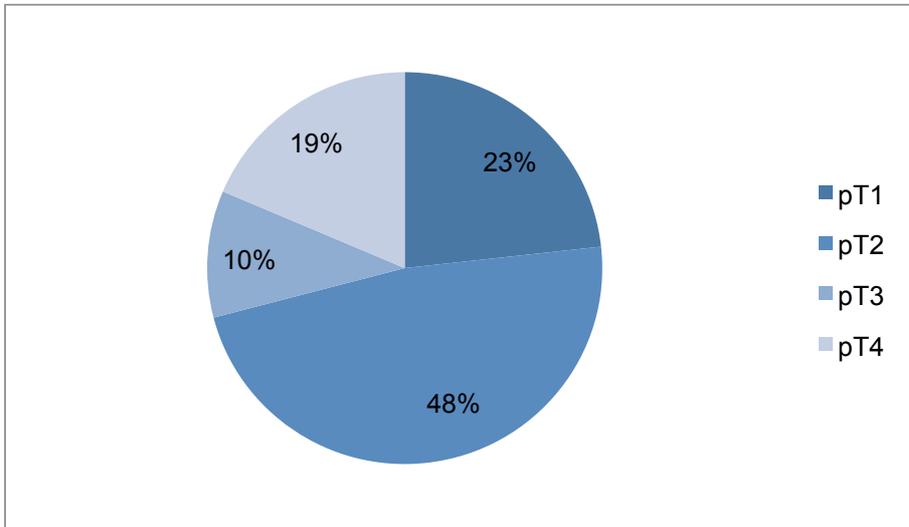


Abb. 8: Verteilung der T-Stadien im Gesamtkollektiv (n = 86)

3.2.3.4 N-Stadium

Bei zwei Patienten konnte mangels Neck-Dissection keine Angabe über den Lymphknotenstatus gemacht werden. Bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus wurden sie der Gruppe mit pN0-Status zugeordnet. Diese Gruppe umfasste im Ganzen 21 Patienten. Bei 16 Patienten lag ein pN1-Stadium vor, bei 47 ein pN2-Stadium und bei 2 ein pN3-Stadium (siehe Abb. 9).

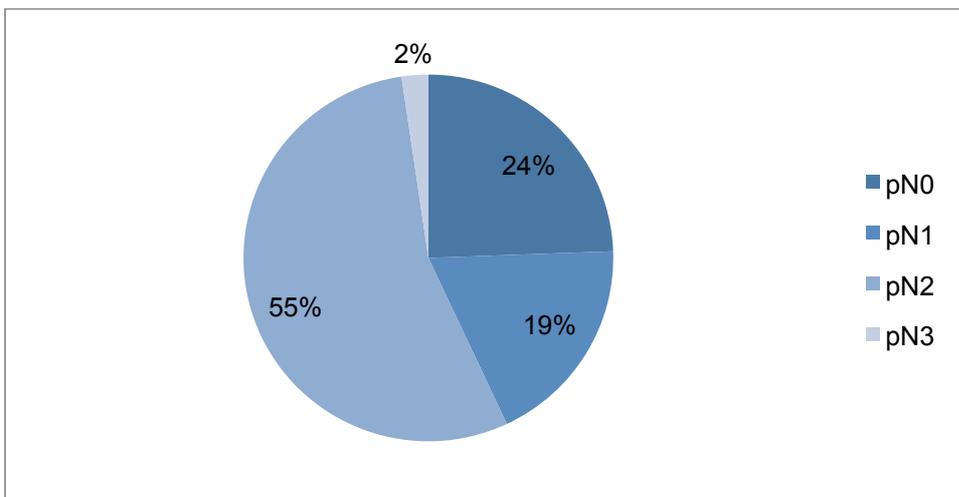


Abb. 9: Verteilung der N-Stadien im Gesamtkollektiv (n = 86)

Bei 30 Patienten hatten die Tumorzellen in den befallenen Lymphknoten die Lymphknotenkapsel bereits infiltriert und durchbrochen (ECE).

Zusammenfassend zeigt die folgende Tabelle (Tab. 6) die Zusammensetzung der T- und N-Stadien.

Tab. 6: T- und N-Stadien im Gesamtkollektiv (n = 86)

	pT1	pT2	pT3	pT4	Total
pN0	2	7	2	10	21
pN1	5	8	3	0	16
pN2	12	25	4	6	47
pN3	1	1	0	0	2
Total	20	41	9	16	86

3.2.3.5 V- und L-Status

Bei 2 Patienten lag ein Einbruch des Tumors in die peritumoralen Venen vor, bei 2 Patienten waren Tumorzellen in den Lymphgefäßen nachweisbar.

3.2.3.6 R-Status

Bei 65 Patienten wurde der Tumor histologisch gesichert in toto entfernt. Bei 5 Patienten konnte die komplette Entfernung histologisch nicht sicher nachgewiesen werden (Rx). Bei 16 Patienten lag postoperativ histologisch gesichert noch Residualtumorgewebe vor (R1 + R2) (siehe Abb. 10).

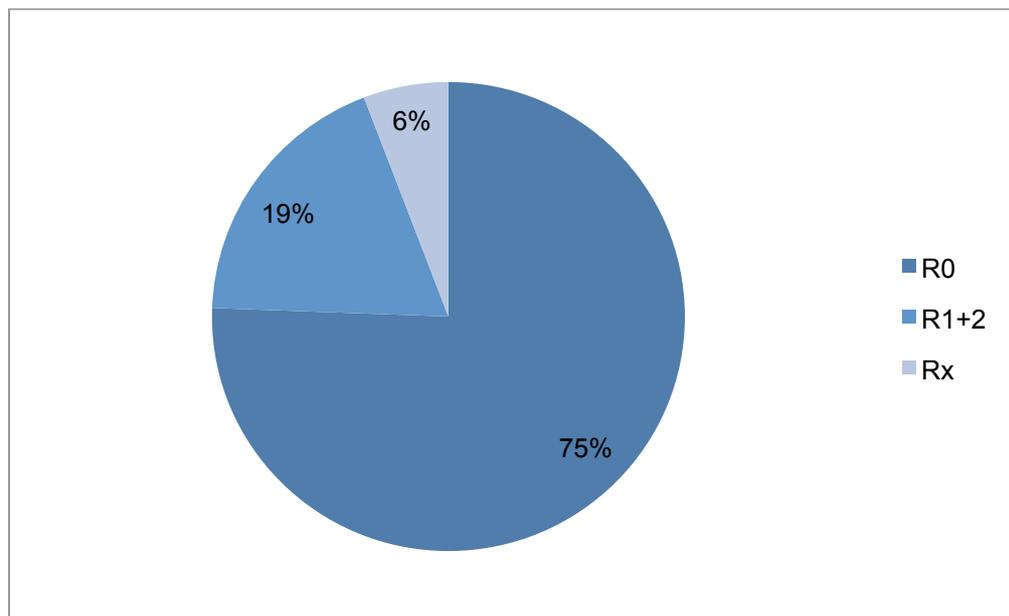


Abb. 10: Verteilung des R-Status auf das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.2.3.7 Tumorstadium

Aus den oben genannten postoperativen pathohistologischen Befunden ergaben sich folgende Tumorstadien: Bei zwei Patienten lag ein Stadium I vor. Die Indikation zur adjuvanten Therapie war bei einem Patienten durch ein synoviales Karzinom gegeben, beim anderen durch einen R1-Resektionsstatus. Stadium II ergab sich bei 7 Patienten, Stadium III bei 19 Patienten und Stadium IV bei 58 Patienten (siehe Abb. 11).

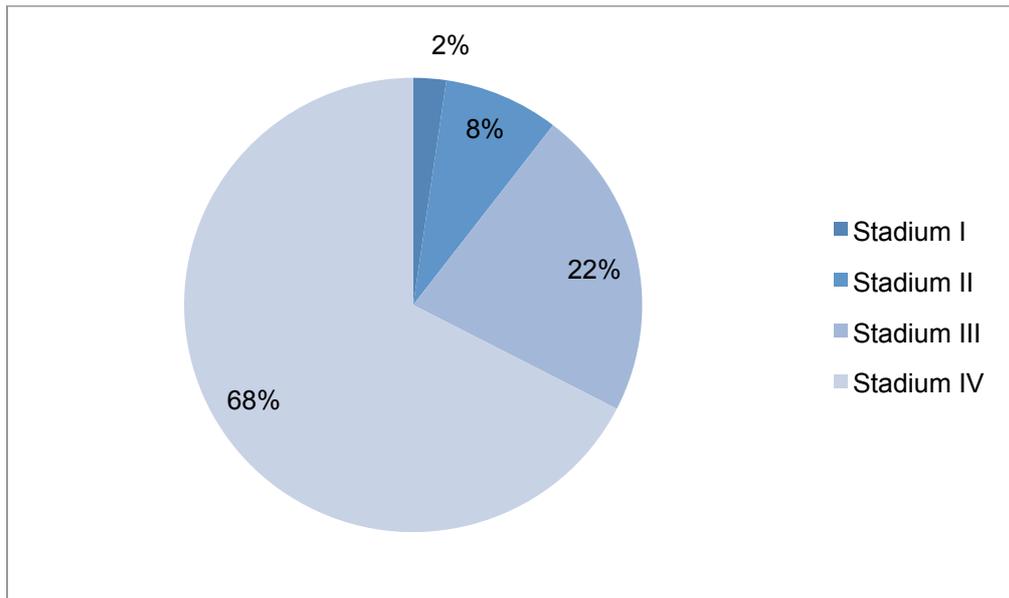


Abb. 11: Verteilung der Tumorstadien im Gesamtkollektiv (n = 86)

3.3 Daten aus der Therapiephase

3.3.1 Bestrahlung

3.3.1.1 Dosis im Planungsvolumen / Boostvolumen

Die mediane Gesamtdosis der Bestrahlung betrug 64 Gy, mit einer Spannweite von 24 Gy bis 70 Gy. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Dosis auf die Patienten (siehe Abb. 12). Eine Patientin, welche nur 24 Gy erhalten hatte, brach die Bestrahlung wegen subjektiv empfundener Nebenwirkungen ab, ansonsten lag das Dosisminimum bei 55 Gy.

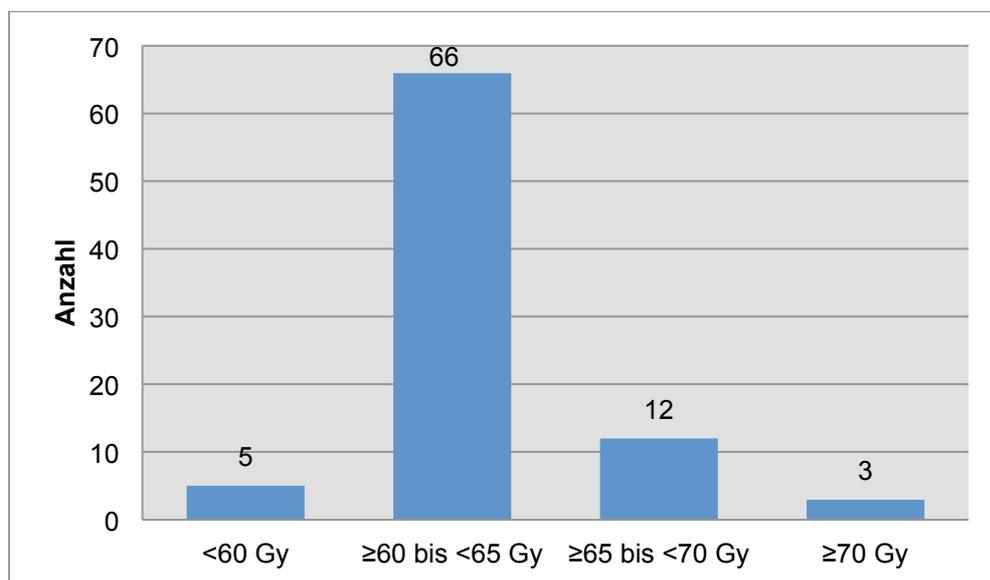


Abb. 12: Verteilung der Gesamtstrahlendosis der Bestrahlung in Gy im Gesamtkollektiv (n = 86)

Bei 5 Patienten wurde kein Boost durchgeführt. Bei 42 Patienten erfolgte der Boost mit dem Tomo-Bestrahlungsgerät separat nach der Bestrahlung des Hauptplanes, bei 15 Patienten simultan als SIB. 24 Patienten erhielten eine 3D-geplante Boost-Bestrahlung. Bei 6 Patienten wurde eine zweite Boost-Bestrahlung angeschlossen, bei 3 Patienten als SIB, bei 2 Patienten 3D konformal und bei einem Patienten sequenziell an der TomoTherapie.

3.3.1.2 Dosis an der Parotis

Am Risikoorgan Parotis wird als Schwellenwert für das Auftreten der Xerostomie eine mittlere Dosis von 26 Gy angesehen [17]. Bei 15 Patienten wurde dieser Schwellenwert unterschritten. Bei 20 Patienten war zumindest auf einer Seite die Dosis unter

dem Schwellenwert von 26 Gy. Bei 51 Patienten wurde auf beiden Seiten der Schwellenwert übertroffen (siehe Abb. 13).

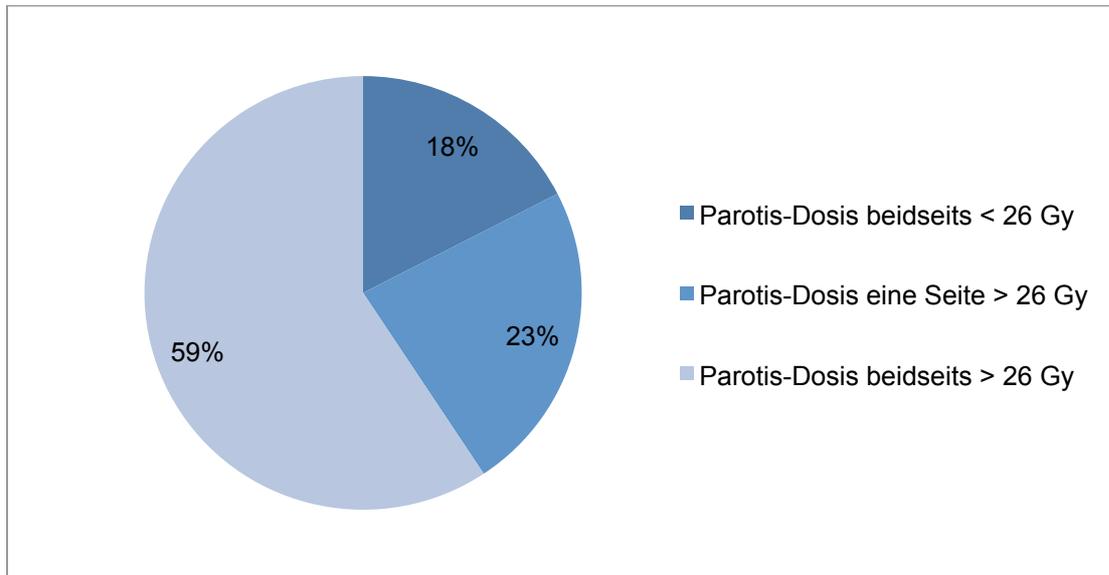


Abb. 13: Verteilung der mittleren Strahlendosis an der Parotis im Gesamtkollektiv (n = 86)

3.3.2 Chemotherapie

42 Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten Behandlung. Bei vier Patienten wurde aufgrund des fortgesetzten Alkoholabusus und der damit schlechten Compliance die Chemotherapie nicht verabreicht. Weitere vier Patienten haben die Chemotherapie aus eigenen Gründen abgelehnt.

Das Standard-Schema nach Fietkau et al. beinhaltet Cisplatin $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ sowie 5-Fluoruracil (5-FU) $600 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1 - 5 sowie 29 - 33 [20]. Dieses Therapieschema wurde im Verlauf des Therapiezeitraums hausintern aufgrund der erhöhten Schleimhauttoxizität verändert und die Gabe von 5-FU gestrichen. So erhielten von den 42 simultan chemotherapierten Patienten neun eine Kombinationstherapie mit 5-FU und Cisplatin und die restlichen Patienten nur noch Cisplatin. Bei einem Patienten wurde auf die anfangs geplante zusätzliche Gabe von 5-Fluoruracil aufgrund der potentiell kardiotoxischen Wirkung verzichtet – die Cisplatin-Therapie wurde aber verabreicht. Bei fünf Patienten wurde auf den zweiten Zyklus der Chemotherapie aufgrund einer Leukopenie verzichtet, bei vier Patienten aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei einem Patienten wegen Herzrhythmusstörungen.

3.4 Nachbeobachtung

3.4.1 Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Abschluss der Datenerhebung im Juli 2011 betrug 32,2 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von $\pm 3,79$ Monaten (Spannweite 3,3 bis 50,2 Monate).

3.4.2 Lokoregionäre Kontrolle

Von den 86 beobachteten Patienten kam es bei 15 Patienten (17,4 %) zu einem lokoregionären Rezidiv. Laut aktuarischer Analyse nach Kaplan-Meier betrug die lokoregionäre Kontrolle nach 2 und 3 Jahren 84 % bzw. 77 % (siehe Abb. 14).

Bei 4 Patienten trat ein lokoregionäres Rezidiv an den Lymphabflusswegen als Rezidiv-Lymphknotenmetastase auf, bei 11 Patienten als Lokalrezidiv im Bereich der primären Resektionsstelle. Das erste Rezidiv trat nach 2,3 Monaten in der Kieferhöhle bei einem Nasennebenhöhlenkarzinom auf. Das längste Intervall bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs betrug 34,9 Monate – ein lokales Rezidiv am Zungenrund.

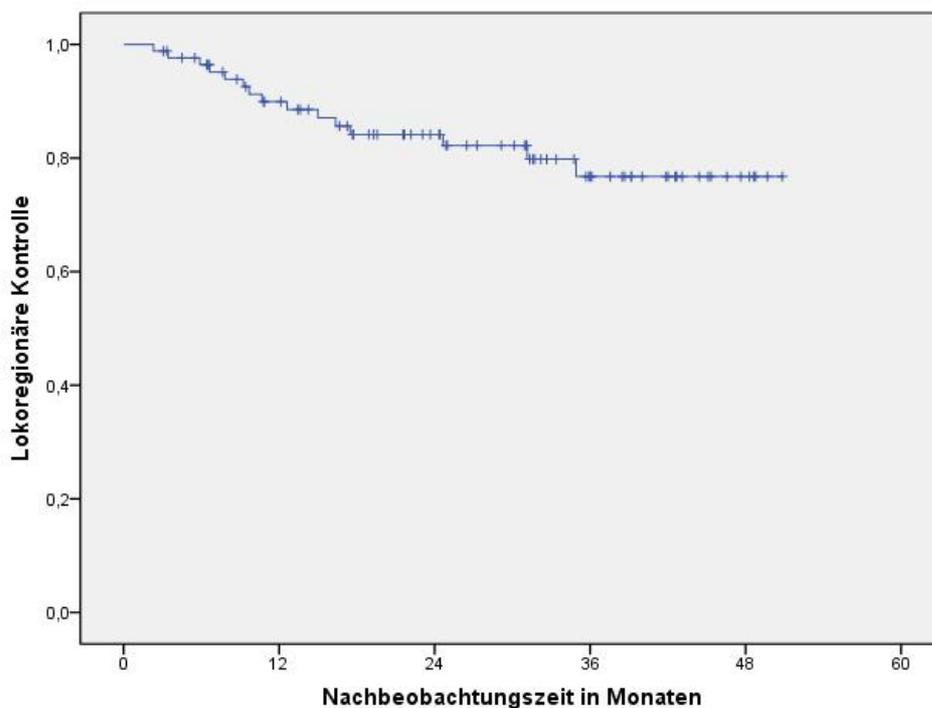


Abb. 14: Lokoregionäre Kontrollrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.4.3 Metastasenfreies Überleben

Bei 13 Patienten (15,1 %) traten Fernmetastasen auf – als frühestes nach 7,1 Monaten mit einer Meningeosis carcinomatosa bei einem primären Nasennebenhöhlenkarzinom. Bei 5 Patienten kam es zu einer pulmonalen Metastasierung, hiervon einmal primär disseminiert in beiden Lungenflügeln. Bei einer Patientin kam es zu einer Absiedelung in die Mamma, bei drei Patienten in den Knochen, bei zwei in die Weichteile und bei weiteren zwei Patienten war direkt eine multifokale Metastasierung in mehrere Organe erfolgt.

Die metastasenfreie Überlebensrate nach 2 und 3 Jahren betrug 85,4 % sowie 80,6 % (siehe Abb. 15).

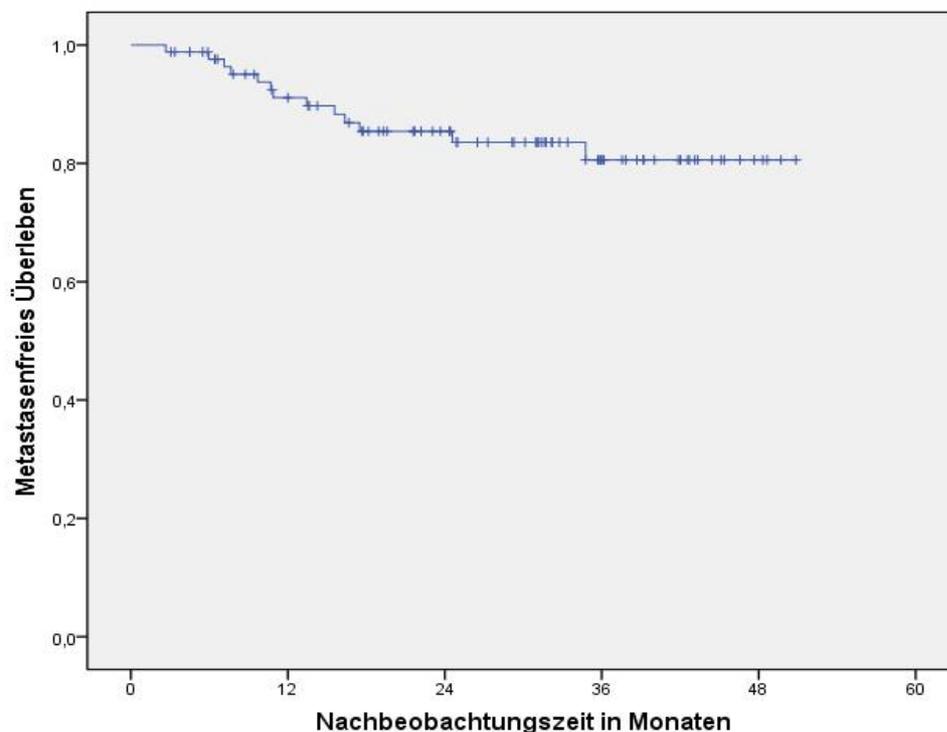


Abb. 15: Metastasenfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.4.4 Zweitkarzinome

Bei 5 Patienten (5,8 %) kam es im Verlauf der Nachbeobachtung zum Auftreten eines Zweitkarzinoms. Bei 3 Patienten wurde ein Bronchialkarzinom, bei 2 Patienten ein Pankreaskarzinom diagnostiziert. Alle Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorben. Die Patienten mit dem Bronchialkarzinom waren an ihrem Ersttumor, dem HNO-Tumor verstorben. Die anderen beiden Patienten waren am Pankreaskarzinom verstorben.

Nach 2 und 3 Jahren waren 95,7 % und 93,6 % der Patienten frei von einem Zweitumor (siehe Abb. 16).

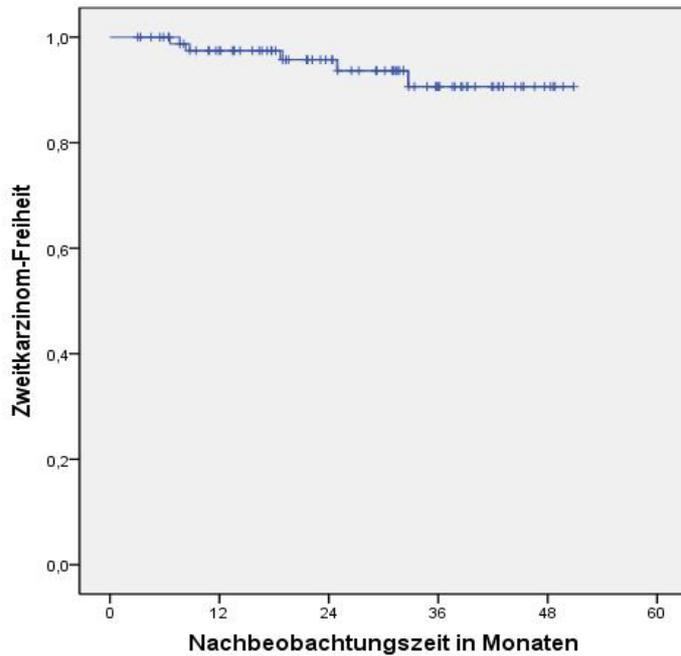


Abb. 16: Freiheit von Zweittumoren nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.4.5 Gesamtüberleben

Zum Ende der Beobachtungszeit waren 22 Patienten (25,6 %) verstorben. Die Überlebensrate nach 2 und 3 Jahren betrug 81,3 % und 72,7 % (siehe Abb. 17).

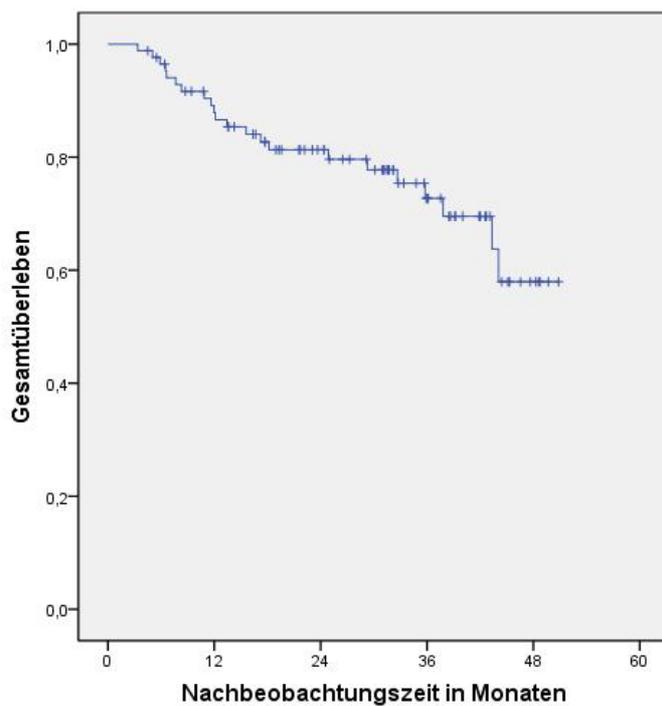


Abb. 17: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.4.6 Krankheitsspezifisches Überleben

Im Hinblick auf das krankheitsspezifische Überleben waren 18 Patienten (20,9 %) an ihrem HNO-Tumor verstorben. Nach 2 und 3 Jahren betrug die krankheitsspezifische Überlebensrate 84,7 % bzw. 78,2 % (siehe Abb. 18).

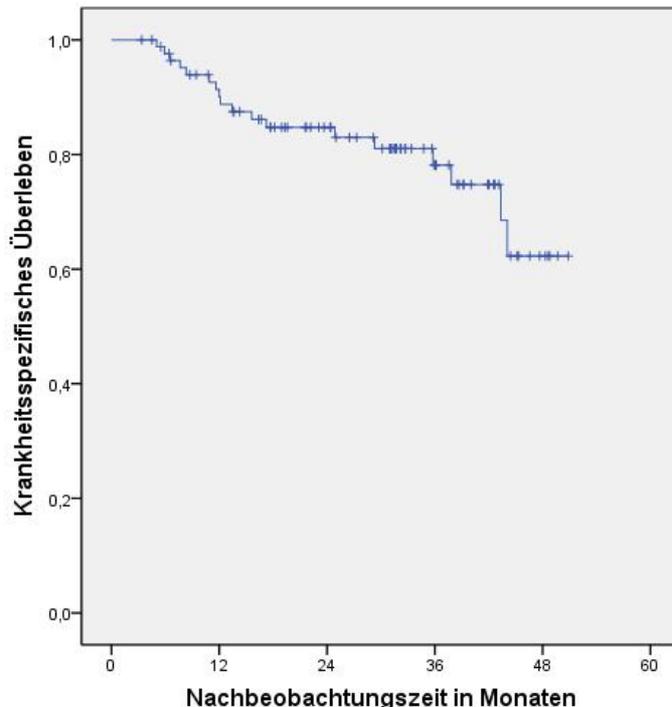


Abb. 18: Krankheitsspezifische Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv (n = 86)

3.5 Potentiell prognostische Einflussgrößen

3.5.1 Alter

Zur Abschätzung eines eventuellen Einflusses des Lebensalters auf das Überleben wurde das Gesamtkollektiv – entsprechend dem Median des Alters der Patienten – in zwei Gruppen aufgeteilt, zum einen Patienten jünger als 58 Jahre und zum anderen Patienten älter als 58 Jahre.

44 Patienten waren jünger als 58 Jahre, von diesen verstarben 8 Patienten (18,2 %). Von den 42 Patienten, die älter als 58 Jahre waren, verstarben 14 Patienten (33,3 %). Nach 2 und 3 Jahren betrug das Gesamtüberleben für Patienten < 58 Jahre 85,3 % und 81,9 % gegenüber 77,2 % und 61,1 % für Patienten \geq 58 Jahre. Der Unterschied war im logrank-Test nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat 3,170, $p = 0,075$).

Diese Beobachtung bestätigte sich auch beim krankheitsspezifischen Überleben (DSS). So verstarben 7 Patienten (15,9 %) der jüngeren Gruppe und 11 Patienten (26,2 %) der älteren an den Folgen der Tumorerkrankung. Das DSS für 2 und 3 Jahre betrug 87,8 und 84,3 % sowie analog 81,3% und 61,9%. Mit Chi-Quadrat = 1,936 und $p = 0,164$ bestand kein signifikanter Unterschied.

3.5.2 Geschlecht

Der Vergleich der Geschlechter beim Gesamtüberleben zeigt eine Anzahl von 5 Todesfällen (26,3 %) bei den Frauen und 17 (25,4 %) bei den Männern. Die 2- und 3-Jahresüberlebensrate betrug bei Frauen 82,4 % und 72,1 % sowie 80,9 % und 72,9% bei den Männern. Es ergab sich im logrank-Test kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat 0,044, $p = 0,833$).

3.5.3 Raucherstatus

Von den 29 Nichtrauchern verstarben 3 Patienten (10,3 %) im Nachbeobachtungszeitraum. Bei den 57 Rauchern verstarben 19 (33,3 %). Bei den Nichtrauchern beträgt die 2- und 3-Jahresüberlebensrate 96,0 % und 90,4 %, bei den Rauchern 74,1 % und 64,5 %, im logrank-Test mit Chi-Quadrat 4,12 und $p = 0,041$ ein signifikanter Unterschied (siehe Abb. 19).

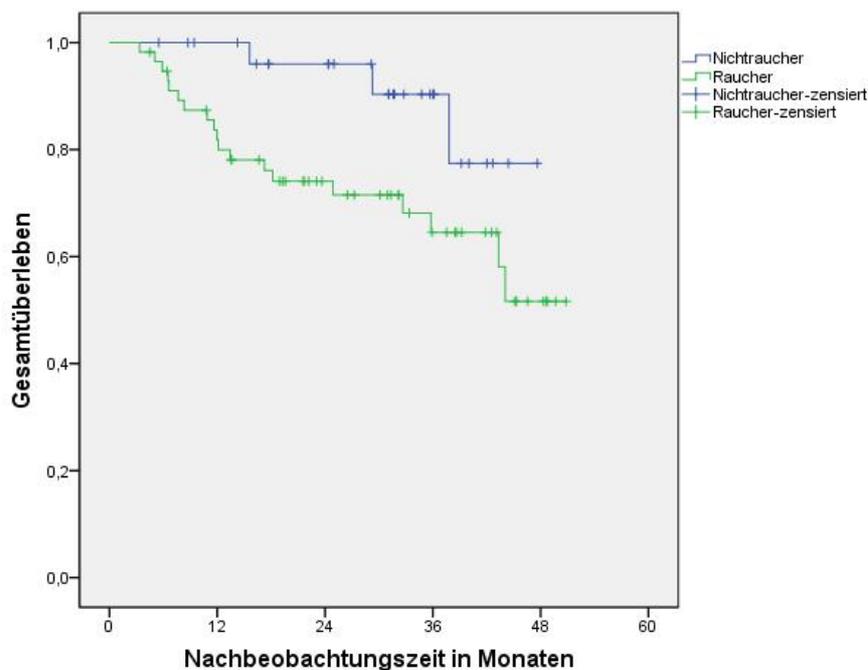


Abb. 19: Einfluss des Raucherstatus auf das Gesamtüberleben (n = 29 vs. 57)

Bei der Beobachtung des krankheitsspezifischen Überlebens (DSS) ergibt sich eine Anzahl von 3 verstorbenen Patienten bei den Nichtrauchern (10,3 %) und 15 bei den Rauchern (26,3 %). Die krankheitsspezifische Überlebensrate nach 2 und 3 Jahren beträgt bei den Nichtrauchern 96,0 % und 90,4 % sowie bei den Rauchern 79,0 % und 72,3 %. Der Unterschied ist in beiden Gruppen im logrank-Test nicht signifikant (Chi-Quadrat 2,442, $p = 0,118$).

Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ist die lokoregionäre Kontrollrate mit einem ChiQuadrat von 0,078, $p = 0,779$.

3.5.4 Alkoholabusus

Bei den 21 Patienten, bei denen ein Alkoholabusus vorbestand oder noch besteht, kam es im Beobachtungszeitraum zu 12 Todesfällen (57,1 %), bei den restlichen 65 Patienten zu 10 (15,4 %). Der Unterschied ist hoch signifikant im logrank-Test (Chi-Quadrat 17,425, $p < 0,001$) (siehe Abb. 20).

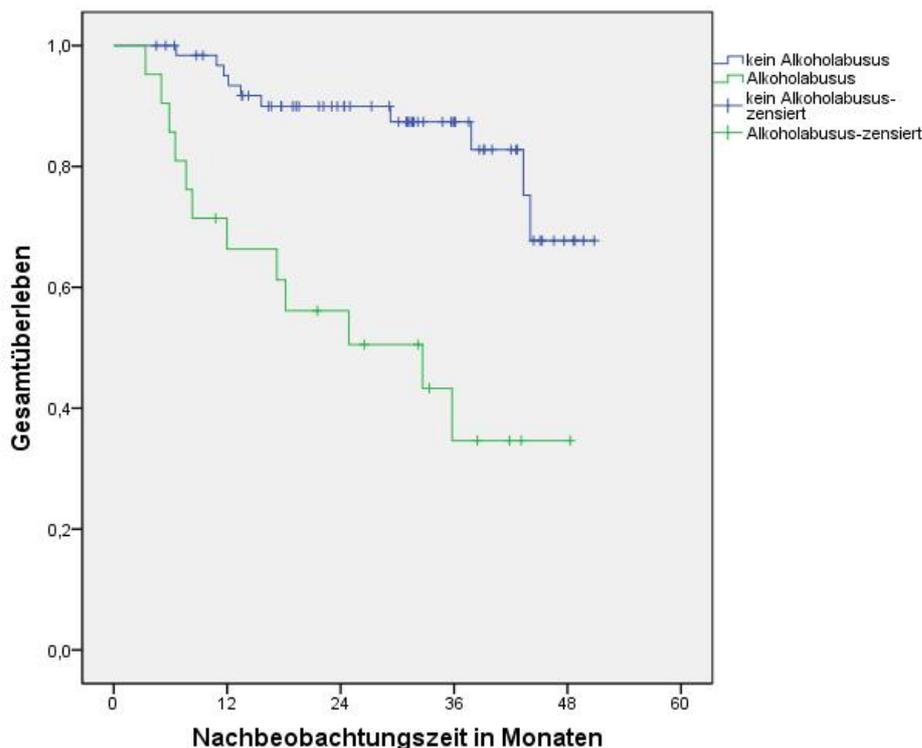


Abb. 20: Einfluss von Alkoholabusus auf das Gesamtüberleben (n = 65 vs. 21)

Bei der Beobachtung des krankheitsspezifischen Überlebens ist der Unterschied nicht so ausgeprägt mit jeweils 9 Todesfällen in beiden Gruppen (42 % gegenüber 13,8 %), jedoch immer noch signifikant unterschiedlich (logrank $p = 0,001$, Chi-Quadrat 11,432) (siehe Abb. 21).

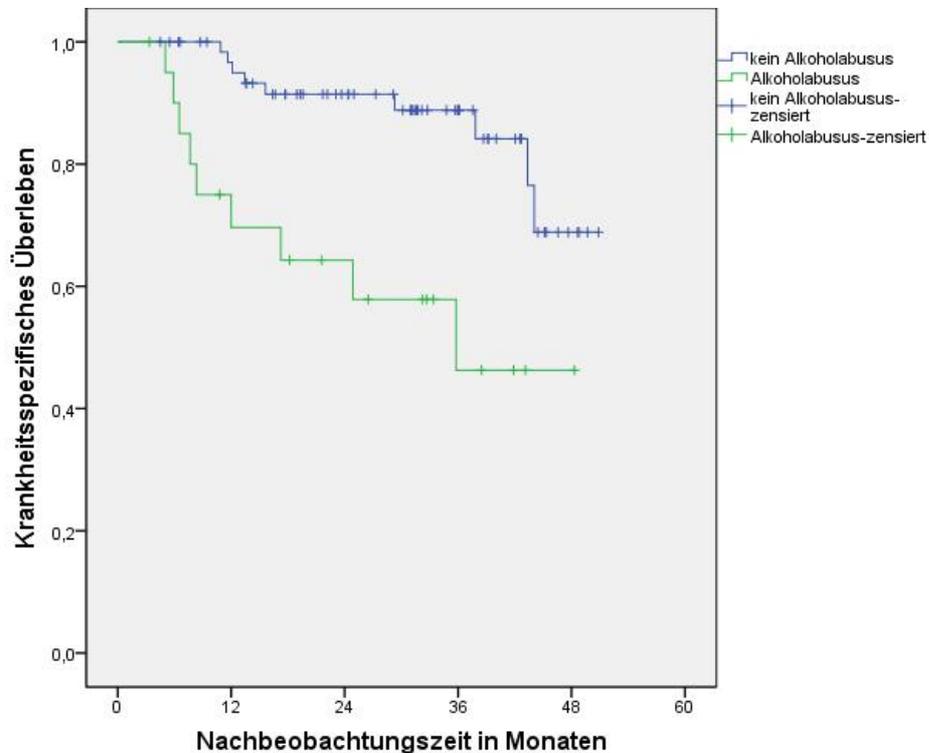


Abb. 21: Einfluss von Alkoholabusus auf das krankheitsspezifische Überleben (n = 65 vs. 21)

3.5.5 Operation

Der Ort der Operation wird mit der lokoregionären Kontrolle und dem Gesamtüberleben korreliert (siehe Tab. 7 und Tab. 8).

Tab. 7: Einfluss des Operationsortes auf das Gesamtüberleben

Operationsort	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
HNO im Hause	60	12	20,0	82,1	75,9
MKG im Hause	18	8	44,4	70,9	63,8
OP auswärts	8	2	25,0	87,5	75

Der Vergleich der Gruppe HNO vs. MKG + OP auswärts zeigt keinen signifikanten Unterschied (ChiQuadrat 2,236, $p = 0,135$).

In der HNO operierte Patienten weisen signifikant weniger lokoregionäre Rezidive auf als die Gruppe der MKG + OP auswärts zusammengefasst (ChiQuadrat 12,050, $p = 0,001$) (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Einfluss des Operationsortes auf lokoregionäre Kontrolle

Operationsort	n	Anzahl lokoregionäre Rezidive	in %	2-Jahres-LRC in %	3-Jahres-LRC in %
HNO im Hause	60	5	8,3	90,7	90,7
MKG im Hause	18	8	44,4	58,4	41,7
OP auswärts	8	2	25,0	87,5	58,3

Operationsort	n	Anzahl lokoregionäre Rezidive	in %	2-Jahres-LRC in %	3-Jahres-LRC in %
HNO im Hause	60	5	8,3	90,7	90,7
MKG im Hause und auswärts	26	10	38,5	68,2	48,5

3.5.6 Lokalisation des Primärtumors

Zum Vergleich der Primärtumorlokalisationen bezüglich der lokoregionären Kontrolle (LRC), dem metastasenfrenen Überleben (MFS) sowie dem Gesamtüberleben (OS) wurden die seltenen Lokalisationen Nasopharynx, Larynx und Speicheldrüsen zu einer Gruppe zusammengefasst („Andere“) und dann mit den häufigen Lokalisationen Mundhöhle, Oropharynx und Hypopharynx verglichen (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Einfluss der Tumorlokalisation auf LRC, MFS und OS

Tumorlokalisation	n	Anzahl lokoregionäre Rezidive	in %	2-Jahres-LRC in %	3-Jahres-LRC in %
Mundhöhle	22	6	27,3	74,3	66,9
Oropharynx	39	3	7,7	97,2	86,2
Hypopharynx	13	2	15,4	83,1	83,1
Andere	12	4	33,3	55,0	55,0

Tumorlokalisation	n	Anzahl Fernmetastasierung	in %	2-Jahres-MFS in %	3-Jahres-MFS in %
Mundhöhle	22	4	18,2	85,4	74,8
Oropharynx	39	2	5,1	94,4	94,4
Hypopharynx	13	4	30,8	61,2	61,2
Andere	12	3	25	76,2	57,1

Tumorlokalisation	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
Mundhöhle	22	8	36,4	71,6	65,1
Oropharynx	39	6	15,4	94,7	80,4
Hypopharynx	13	6	46,2	50,5	50,5
Andere	12	2	16,7	90,0	90,0

Der Vergleich des Oropharynxkarzinoms gegenüber allen anderen Lokalisationen zusammengefasst ergibt einen signifikant besseren Outcome bezüglich LRC (Chi-Quadrat 6,567, $p = 0,010$), MFS (ChiQuadrat 6,990, $p = 0,008$) und OS (ChiQuadrat 4,562, $p = 0,033$) (siehe Abb. 22).

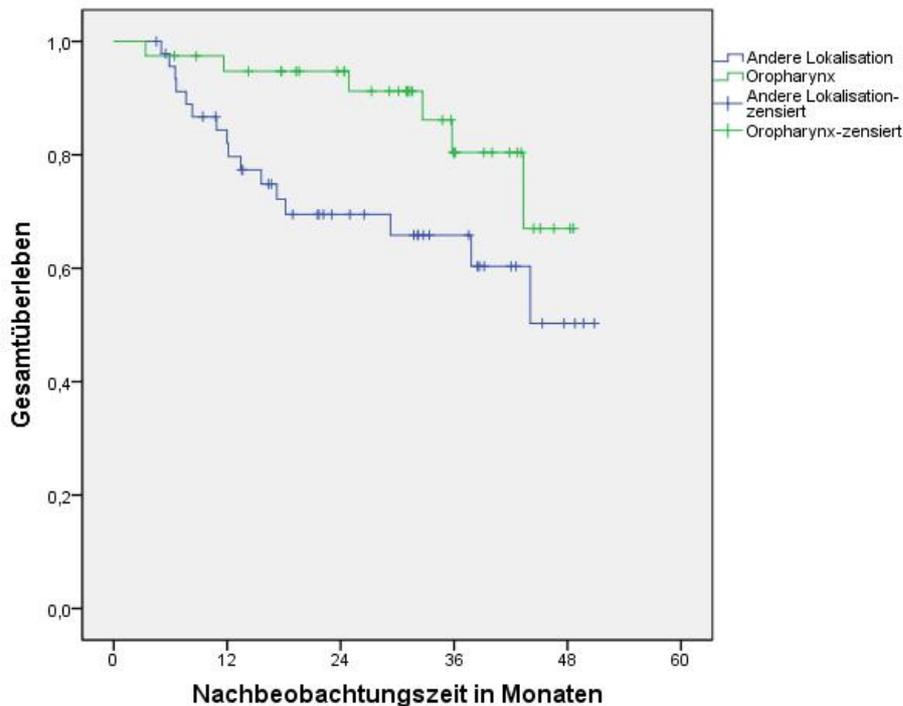


Abb. 22: Einfluss der Tumorlokalisation (alle anderen Lokalisationen vs. Oropharynx) auf das Gesamtüberleben (n = 47 vs. 39)

3.5.7 Tumor-Grading

Bei einer Patientin liegt keine Information über den Differenzierungsgrad des Tumors vor, so dass sich die Beobachtungen auf 85 Patienten beziehen. Das nur einmal vorhandene G1 wird zur G2-Gruppe hinzugeschlagen.

Bei G1/G2 kam es zu 14 Todesfällen (33,3 %), bei G3 zu 8 (18,6 %). Die 2- und 3-Jahresüberlebensrate betrug bei G1/G2 77,9 % und 66,7 % sowie bei G3 84,6 % und 80,6 %. Hier ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen (logrank-Test: Chi-Quadrat = 1,441, $p = 0,230$).

3.5.8 T-Stadium

Im Stadium T1 kam es zu 8 Todesfällen (40,0 %), bei T2 zu 9 (22 %), bei T3 zu 1 (11,1 %) und bei T4 zu 4 (25 %). Die 2- und 3-Jahresüberlebensrate betrug entsprechend bei T1 73,7 und 58,6 %, bei T2 83,8 und 74,2 %, bei T3 jeweils 88,9 % und bei T4 jeweils 81,3 %. Im Bezug auf das Gesamtüberleben ergaben sich zwischen den einzelnen T-Stadien keine signifikanten Unterschiede.

3.5.9 N-Stadium

Da nur zweimal das Stadium pN3 vorlag, werden diese zur Analyse gemeinsam mit dem Stadium pN2 ausgewertet. Die verschiedenen N-Stadien werden auf die Endpunkte metastasenfrees Überleben und Gesamtüberleben untersucht (Tab. 10).

Tab. 10: Einfluss des N-Stadiums auf MFS und OS

N-Stadium	n	Anzahl Fernmetastasierungen	in %	2-Jahres-MFS in %	3-Jahres-MFS in %
pN0	21	4	19,0	88,1	57,8
pN1	16	0	0	100	100
pN2 + pN3	49	9	18,4	79,4	79,4

N-Stadium	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
pN0	21	3	14,3	90,2	90,2
pN1	16	2	12,5	100	100
pN2 + pN3	49	17	34,7	72,0	61,3

Werden die ersten beiden Gruppen pN0+1 zusammengefasst und pN2+3 gegenübergestellt, ergibt sich (siehe Tab. 11):

Tab. 11: Einfluss pN0 + pN1 vs. pN2 + pN3 auf Gesamtüberleben

N-Stadium	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
pN0 + pN1	37	5	13,5	94,5	88,6
pN2 + pN3	49	17	34,7	69,2	61,3

Dies ist nach logrank-Test signifikant unterschiedlich (ChiQuadrat = 5,554, p = 0,018) (siehe Abb. 23).

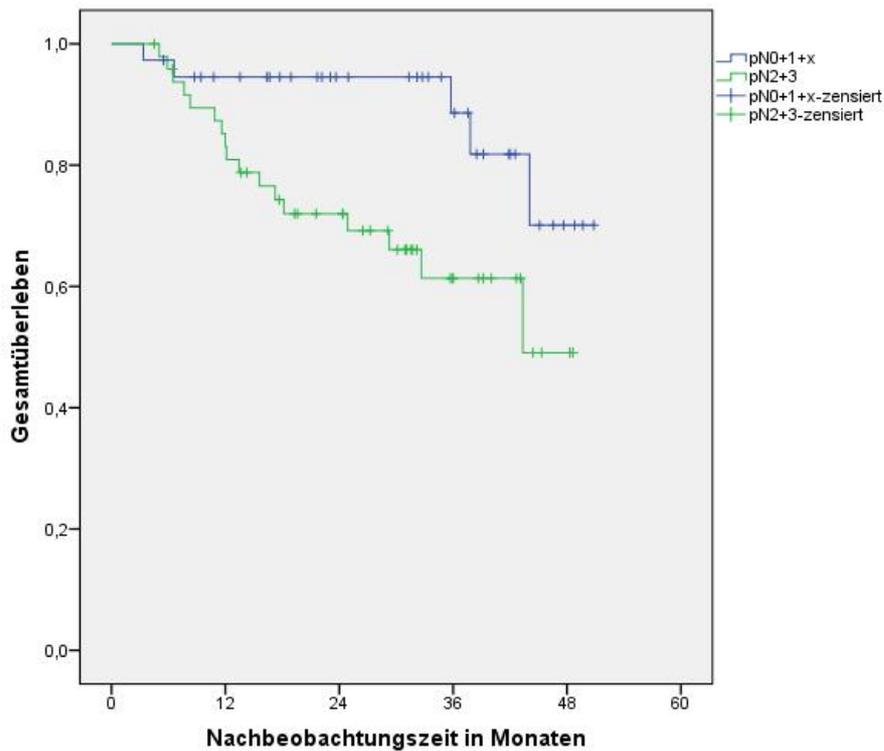


Abb. 23: Einfluss des N-Stadiums auf die Gesamtüberlebensrate (n = 37 vs. 49)

3.5.10 ECE

Die ECE wird nun hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle (LRC), des metastasenfreien Überlebens (MFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) betrachtet (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Einfluss ECE auf LRC, MFS und OS

ECE-Status	n	Anzahl lokoregionale Rezidive	in %	2-Jahres-LRC in %	3-Jahres-LRC in %
Kein ECE	56	10	17,9	85,7	75,0
ECE	30	5	16,7	81,6	81,6
Nicht signifikant im LogRank: Chi-Quadrat = 0,002, p = 0,965					
ECE-Status	n	Anzahl Fernmetastasierung	in %	2-Jahres-MFS in %	3-Jahres-MFS in %
Kein ECE	56	8	14,3	87,9	80,9
ECE	30	5	16,7	81,5	81,5
Nicht signifikant im LogRank: Chi-Quadrat = 0,086, p = 0,770					
ECE-Status	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
Kein ECE	56	12	21,4	84,7	80,6
ECE	30	10	33,3	75,6	58,7
Nicht signifikant im LogRank: Chi-Quadrat = 1,120, p = 0,290					

3.5.11 R-Status

Die unklaren oder nicht sicher im Gesunden entfernten Tumoren werden gegenüber den sicher in toto entfernten nach den Endpunkten LRC und OS untersucht (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Einfluss des R-Status auf LRC und OS

R-Status	n	Anzahl lokoregionale Rezidive	in %	2-Jahres-LRC in %	3-Jahres-LRC in %
R0	65	11	16,9	85,9	76,1
R1+2+x	21	4	19,0	78,4	78,4
Nicht signifikant im LogRank: Chi-Quadrat = 0,091, p = 0,763					
R-Status	n	Anzahl Todesfälle	in %	2-Jahres-OS in %	3-Jahres-OS in %
R0	65	16	24,6	81,3	76,6
R1+2+x	21	6	28,6	81,0	70,8
Nicht signifikant im LogRank: Chi-Quadrat = 0,170, p = 0,680					

3.5.12 WHO-Tumorstadium

Da die WHO-Tumorstadien 0-III nur sehr gering besetzt sind, werden diese zusammengefasst und dann gegen das Stadium IV hinsichtlich des Gesamtüberlebens geprüft. Beim Stadium 0-III kam es zu 3 Todesfällen (10,7 %), beim Stadium IV zu 19 (32,8 %). Die 2- und 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen für Stadium 0-III 100 % und 86,9 % sowie für das Stadium IV 72,3 % und 66,8 %. Der Unterschied ist im LogRank signifikant (Chi-Quadrat = 5,474, p = 0,019) (siehe Abb. 24).

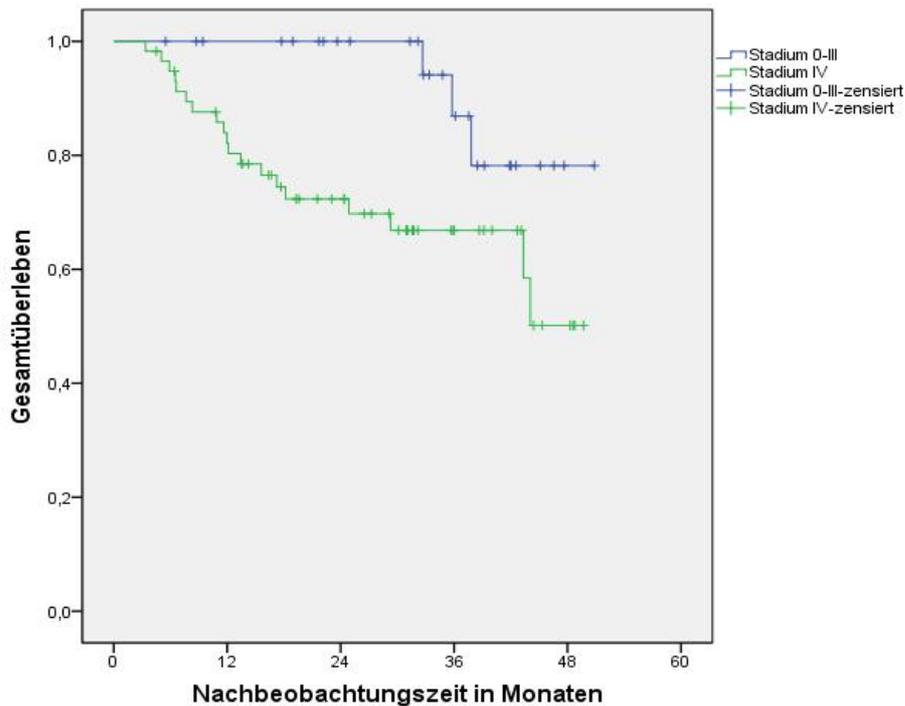


Abb. 24: Einfluss des Tumorstadiums auf das Gesamtüberleben (n = 28 vs. 58)

In Bezug auf die lokoregionäre Kontrollrate und metastasenfrees Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.5.13 Durchführung einer Chemotherapie

Bezüglich des Erhalts einer Chemotherapie konnte kein signifikanter Unterschied bei der lokoregionären Kontrolle, beim metastasenfrees Überleben sowie beim Gesamtüberleben dargestellt werden.

3.6 Multivariate Analyse der potentiellen Einflussfaktoren

Die multivariate Analyse erfolgte unter der Proportionalitätsannahme.

3.6.1 Multivariate Analyse der lokoregionären Kontrolle

In die multivariate Analyse der lokoregionären Kontrolle wurden die Faktoren eingeschlossen, welche in der Analyse der Überlebenskurven signifikante Unterschiede aufwiesen. Hierzu zählten zum einen der Ort der Operation und zum anderen die Lokalisation des Tumors. Bezüglich beider Faktoren ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Alle Patienten, die nicht in der Klinik für HNO operiert wurden, hatten ein

5,5-fach erhöhtes Risiko (Hazard-Ratio), ein lokoregionäres Rezidiv zu erhalten ($p = 0,004$, 95 %-Konfidenzintervall 1,7 - 17,2). Alle Patienten, die kein Karzinom im Oropharynx hatten, hatten ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv ($p = 0,029$, 95%-KI 1,2 - 17,5).

3.6.2 Multivariate Analyse des metastasenfremen Überlebens

Beim metastasenfremen Überleben zeigte sich lediglich bezüglich der Lokalisation des Primärtumors ein signifikanter Unterschied. Da aber auch beim Lymphknotenstatus und beim WHO-Stadium relativ starke Unterschiede knapp oberhalb des Signifikanzniveaus aufgefallen waren, wurden diese auch mit in die Analyse aufgenommen. Als Ergebnis der multivariaten Analyse zeigte sich aber weiterhin nur ein signifikant unterschiedliches Risiko bei der Lokalisation. So haben Patienten, bei denen der Tumor nicht im Oropharynx lokalisiert war, ein 8,8-fach erhöhtes Risiko für eine Fernmetastasierung ($p = 0,006$, 95%-KI 1,8 - 41,7).

3.6.3 Multivariate Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens

Hier war in der univariaten Analyse lediglich der Alkoholkonsum als signifikant unterschiedlich aufgefallen. In die Analyse wurden zusätzlich noch die biografischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Nikotinabusus aufgenommen. Die Analyse zeigt mit einer Hazard-Ratio von 5,0 ein signifikant höheres Risiko für Patienten mit einem Alkoholabusus, krankheitsspezifisch zu versterben ($p = 0,006$, 95%-KI 1,6 - 15,7). Daneben erwies sich aber auch das weibliche Geschlecht als Risikofaktor. Es ergab sich eine Risikoerhöhung von 4,5 ($p = 0,030$, 95%-KI 1,2 - 17,5). Der Nikotinabusus stellt kein unabhängiges, signifikant erhöhtes Risiko dar.

3.6.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Analysiert wurden hier zum einen die univariat statistisch signifikant unterschiedlichen Faktoren Nikotin-, Alkoholabusus, Tumorlokalisierung, Lymphknotenstatus und WHO-Stadium. Zum anderen wurden als annähernd signifikant unterschiedliche Faktoren der Ort der Operation und die biografischen Daten wie Alter und Geschlecht in die Analyse aufgenommen. Von diesen acht Parametern waren nur das Alter und der Alkoholabusus signifikant unabhängig. So erhöht sich ab einem Alter von mehr als 58 Jahren das Risiko zu versterben um 4,3 ($p = 0,008$, 95%-KI 1,5 - 12,7) und ein Alkoholabusus führt zu einem 4,8-fach erhöhten Risiko ($p = 0,007$, 95%-KI 1,5 - 14,9).

3.7 Nebenwirkungen

3.7.1 Akute Nebenwirkungen

Im Rahmen der adjuvanten Therapie kam es bei 3 (3,5 %) Patienten zu maximal erstgradigen, bei 34 (40 %) zu maximal zweitgradigen, bei 46 (53 %) zu maximal drittgradigen und bei 3 (3,5 %) Patienten zu maximal viertgradigen Nebenwirkungen (nach CTC-AE und ECOG). Keine Nebenwirkungen (Schweregrad null) und der Schweregrad fünf (nach CTC-AE und ECOG) traten nicht im Kollektiv auf.

Bei zwei Patienten bezog sich der Schweregrad vier auf die Schleimhauttoxizität. Bei beiden war eine stationäre Therapie mit parenteraler Ernährung erforderlich. Beim dritten Patienten lag ein ECOG Grad vier vor. Hier war eine intensivmedizinische Therapie notwendig.

Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTC-AE und ECOG ≥ 3) waren mit 32 % Geschmacksstörungen und mit 28 % eine Mukositis. Die am häufigsten dokumentierten akuten Nebenwirkungen wurden in einem Balkendiagramm (siehe Abb. 25) dargestellt.

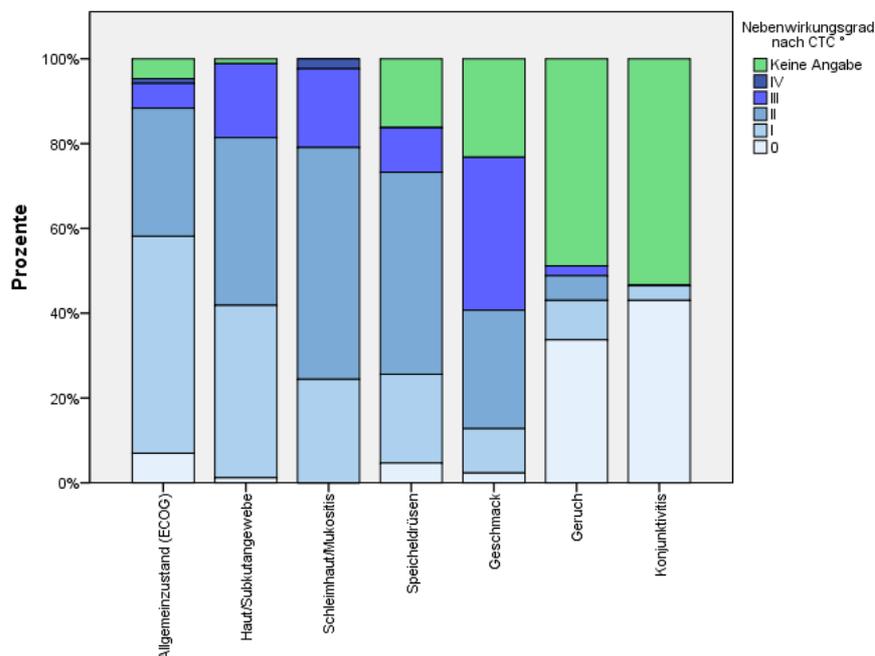


Abb. 25: Maximale akute Nebenwirkung während der adjuvanten Therapie (für Allgemeinzustand entsprechend ECOG).

In der Gruppe der Patienten mit stärkeren Nebenwirkungen (CTC-AE und ECOG ≥ 3) waren im Verhältnis mehr vertreten, die auch eine Chemotherapie erhalten haben

(59 % vs. 41 %). Der Unterschied verfehlt die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson knapp ($p = 0,087$).

3.7.2 Chronische Nebenwirkungen

Analog zu den akuten Nebenwirkungen erfolgte die Dokumentation der chronischen Nebenwirkungen aus den CTC-AE-Bögen. Bei 16 (19 %) Patienten traten maximal erstgradige, bei 57 (66 %) maximal zweitgradige und bei 7 (8 %) maximal drittgradige Nebenwirkungen auf (nach CTC-AE) auf. Bei 6 (7 %) Patienten konnten, bei zu kurzer Nachbeobachtung oder unvollständiger Dokumentation, keine Aussagen über chronische Nebenwirkungen getroffen werden. Auch hier wurden die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen ohne zeitlichen Verlauf aufgeführt und in einem Balkendiagramm dargestellt (siehe Abb. 26).

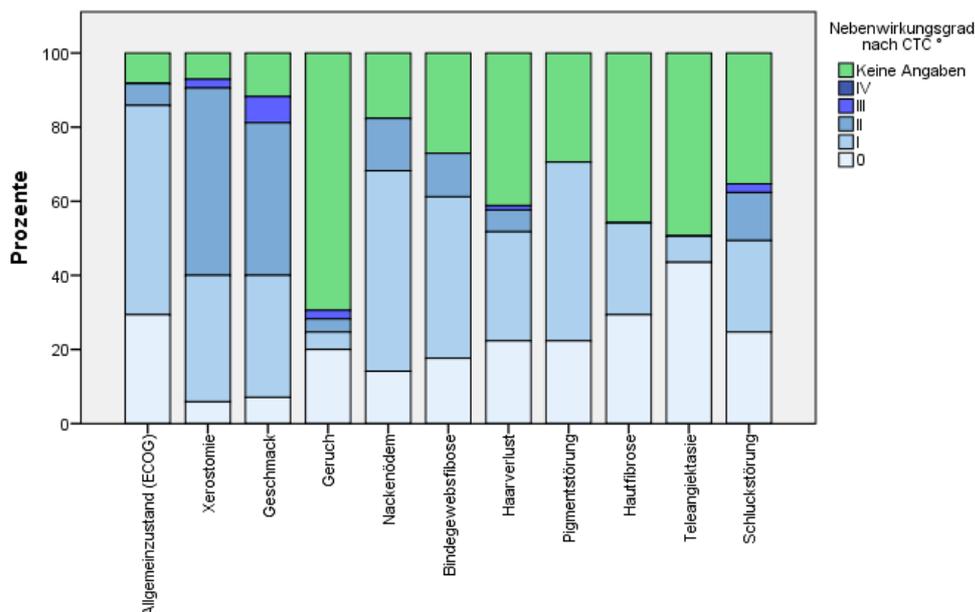


Abb. 26: Maximale chronische Nebenwirkung nach abgeschlossener adjuvanter Therapie (für Allgemeinzustand entsprechend ECOG).

Zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Beschwerden und damit auch der Erholung von den Nebenwirkungen wurde als häufigste chronische Nebenwirkung die Xerostomie gewählt. Diese trat bei 71 % der Patienten wenigstens einmal mit einem Schweregrad von mindestens 2 nach CTC-AE auf. In der Kaplan-Meier-Kurve ist deutlich die Erholung der Speicheldrüsenfunktion im Laufe der Zeit erkennbar. Nach 12 Monaten lag der Anteil der Patienten mit Xerostomie von mindestens 2 nach CTC-AE noch bei 40 % und nach 24 Monaten bei 26 % bezogen auf das zu diesem Zeitpunkt noch beobachtete Kollektiv. Auch nach mehr als zwei Jahren ist noch eine

Besserung der Xerostomie zu erkennen, obwohl zugleich, bedingt durch die geringere Fallzahl nach Zensierung, auch die Unsicherheit deutlich größer wird (siehe Abb. 27).

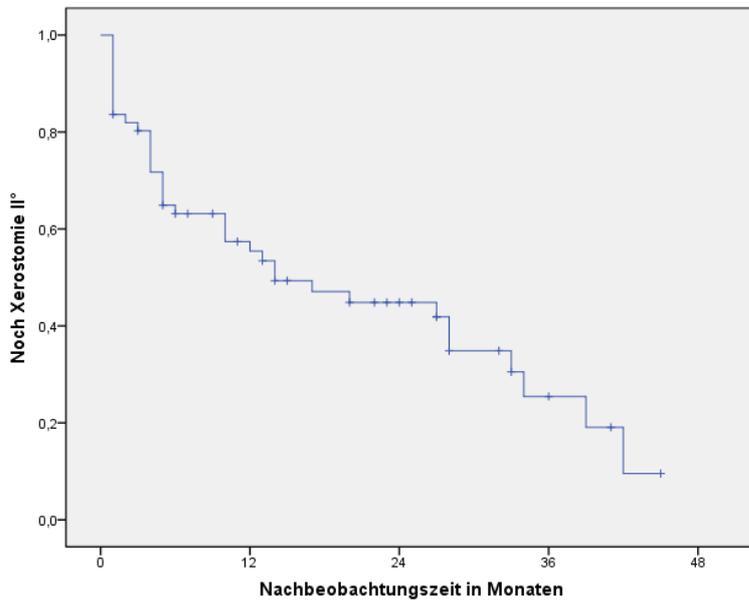


Abb. 27: Verlauf der chronischen Xerostomie

Werden die Patienten, die auf mindestens einer Seite weniger als 26 Gy Parotis-Bestrahlungsdosis erhalten haben (n = 25), denen gegenübergestellt die beidseits mehr als 26 Gy erhalten haben (n = 36), so ist anfangs noch ein deutlicher Unterschied bezüglich der Xerostomie erkennbar, der allerdings nach 25 Monaten nicht mehr so besteht (siehe Abb. 28).

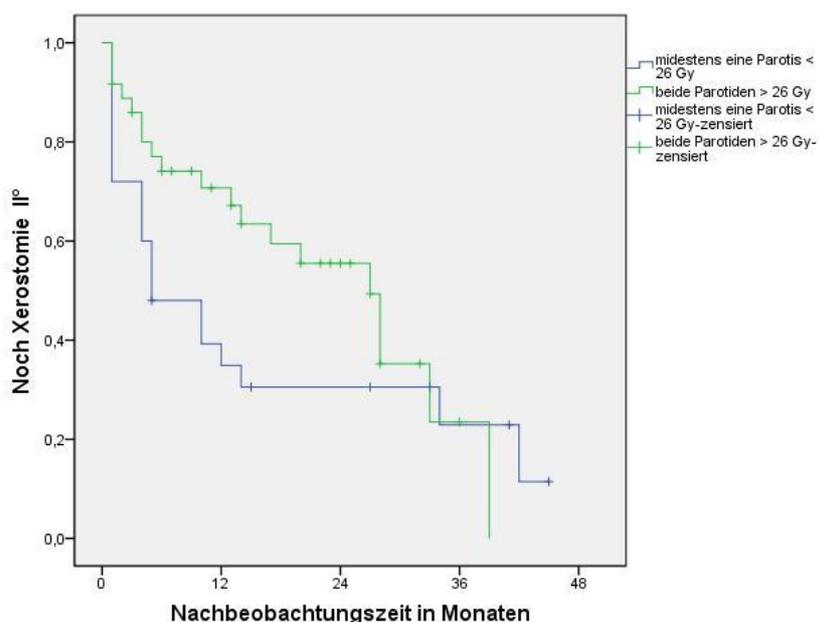


Abb. 28: Einfluss der Dosis auf die chronische Xerostomie (n = 25 vs. 36)

4 Diskussion

An unserem Kollektiv von 86 Patienten mit adjuvanter Bestrahlung oder kombinierter adjuvanter Radiochemotherapie bei Hals-Nacken-Karzinomen sollen zum einen die onkologischen Ergebnisse und zum anderen die Nebenwirkungen dargestellt werden. Die Ergebnisse werden anhand von aktuellen Studien verglichen. Da es keine Studien gibt, welche genau den gleichen Aufbau und die gleiche Fragestellung bearbeiten, werden hier Teilaspekte verglichen. Die unten aufgeführten Tabellen (Tab. 14 und Tab. 15) zeigen eine Zusammenfassung und die wichtigsten Ergebnisse der im Folgenden kurz erläuterten Studien.

Daly et al. [13] gehen in ihrer Arbeit vor allem auf die lokoregionären Rezidive nach IMRT ein. Hier konnten sie zeigen, dass diese hauptsächlich im GTV liegen. Daneben liegt auch ein Fokus auf der Xerostomie als chronische Nebenwirkung nach Strahlentherapie. Durch die bessere Schonung der Parotis bei der IMRT im Vergleich zur konventionellen 3D-CRT kam es zu einer signifikanten Verbesserung anhand eines Xerostomie-Fragebogens. Das Kollektiv beinhaltet sowohl definitiv als auch adjuvant behandelte Patienten. Der onkologische Outcome wird hier separat aufgeführt und kann somit mit unseren Daten verglichen werden.

Gomez et al. [22] beschreiben die onkologischen Ergebnisse und Nebenwirkungen nach adjuvanter IMRT bei Mundhöhlenkarzinomen bei 35 Patienten.

Chen et al. [8] berichten über 90 postoperativ behandelte Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Sie gehen vor allem auf die lokoregionären Rezidive ein. Die Bestrahlung erfolgte hier mittels IMRT.

Studer et al. [55] berichteten über 160 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, welche mittels IMRT behandelt wurden. Bei 99 Patienten erfolgte die Therapie adjuvant. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass bei einer R2-Situation mit adjuvanter Therapie nur ein ähnlich schlechter Outcome wie bei der definitiven Therapie ohne Operation erreicht werden kann.

Geretschläger et al. [21] beschreiben das onkologische Ergebnis von 53 adjuvant therapierten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels IMRT. Ein Fokus lag vor allem auf den Rezidiven. Diese zeigten sich in ihrem Kollektiv am Rand des CTV und kamen gehäuft bei Patienten mit ECE und plastischen Rekonstruktionen vor.

Van Gestel et al. [58] zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass speziell zur TomoTherapie die Anzahl der publizierten Studien derzeit noch sehr gering ist. Nur die folgenden beiden Studien beschreiben, zumindest mit einem Anteil adjuvanter Patienten, die onkologischen und klinischen Ergebnisse.

Farrag et al. [18] beschreiben an 63 Patienten die Ergebnisse der TomoTherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. Leider ist mit 9 Patienten der Anteil von adjuvant therapierten sehr gering. Auch werden die onkologischen Ergebnisse lediglich über das gesamte Kollektiv publiziert.

Chen et al. [9] vergleichen retrospektiv die Ergebnisse von „konventioneller“ IMRT (n = 53) und helicaler IMRT (TomoTherapie, n = 96) bei insgesamt 149 Patienten (50 % definitiv, 50 % adjuvant) mit Kopf-Hals-Tumoren. Im Bezug auf das onkologische Outcome und die Lebensqualität konnte kein signifikanter Unterschied erkannt werden. Trotz signifikant besserer Schonung der kontralateralen Parotis durch die TomoTherapie konnte auch keine Verbesserung der Xerostomie erreicht werden.

Zur Beurteilung der Nebenwirkungen wurden vor allem die folgenden Studien herangezogen. Hier erfolgte meist die Evaluation der Nebenwirkungen anhand der Xerostomie und im Zusammenhang mit der Strahlendosis an der Parotis. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist der unten aufgeführten Tabelle (Tab. 15) zu entnehmen.

Nutting et al. [44] vergleichen in einer randomisierten Studie die Ergebnisse zwischen einer Gruppe mit konventioneller Bestrahlung (3D-RT) und einer mit IMRT Bestrahlung (jeweils 47 Patienten). Sie konnten ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich der Xerostomie und der Lebensqualität in der Patientengruppe mit IMRT beobachten. Im Bezug auf das onkologische Outcome ergab sich kein Unterschied.

Toledano et al. [56] gehen in ihrer Multicenter-Studie neben dem onkologischen Outcome von Patienten nach IMRT-Bestrahlung auch auf die Nebenwirkungen ein. Sie konnten zeigen, dass trotz geringerer Toxizität das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Kontrolle nicht negativ beeinflusst werden.

Gupta et al. [28] verglichen prospektiv randomisiert 28 Patienten mit 3D-RT und 32 Patienten mit IMRT. Sie konnten ähnlich wie Nutting et al. eine signifikante Verbes-

serung der Nebenwirkungen in der IMRT-Gruppe ohne Verschlechterung der onkologischen Ergebnisse zeigen.

Kong et al. [34] verglichen retrospektiv 37 Patienten mit 3D-RT und 30 Patienten mit TomoTherapie bezüglich der Nebenwirkungen und der onkologischen Ergebnisse. Sie konnten neben geringeren Nebenwirkungen auch eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle für die TomoTherapie-Gruppe zeigen. Ein verbessertes Gesamtüberleben resultierte hieraus aber nicht.

Die Auswahl der Vergleichsstudien erfolgte nach Recherche in PubMed und anhand von zitierten Publikationen.

Tab. 14: Übersicht der Vergleichsstudien (* nur adjuvante Therapie, ** definitive und adjuvante Therapie)

Allgemeine Studien	n gesamt	n adjuvant	Ziel der Studie	Technik	Lokalisation	Medianer Follow up	T3/4	N2/3	WHO IV	LRC	MFS	OS
Daly et al. [13]	69	23	LRC, Xerostomie (vs. 3D-CRT)	IMRT (vs. 3D-CRT)	HNO	25 Monate	48 %**	70%**	74 %**	87 %* (2 a)	k.A.	87 %* (2 a)
Gomez et al. [22]	35	35	Outcome und Nebenwirkungen	IMRT	Mundhöhle	28 Monate	40 %*	38 %*	54 %*	77 %* (3 a)	85 %* (3 a)	74 %* (3 a)
Chen et al. [8]	90	90	Outcome, LRC	IMRT	HNO	27 Monate	55 %*	83 %*	k.A.	80 %* (2 a)	76 %* (2 a)	79 %* (2 a)
Studer et al. [55]	160	99	Outcome	IMRT	Mundhöhle	35 Monate	34 %*	77 %**	49 %*	80 %* (4 a)	86 %* (4 a)	79 %* (4 a)
Geretschläger et al. [21]	53	53	Outcome, LRC	IMRT	Mundhöhle	28 Monate	38 %*	42 %*	57 %*	79 %* (3 a)	90 %* (3 a)	73 %* (3 a)
TomoTherapie												
Farrag et al. [18]	63	9	Outcome, LRC	Tomo	HNO	25 Monate	22 %**	45 %**	53 %**	77 %** (2 a)	k.A.	66 %** (2 a)
Chen et al. [9]	149	74	Outcome, Nebenwirkungen	IMRT vs. Tomo	HNO	25 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	77 %** (2 a)	81 %** (2 a)	82 %** (2 a)
Eigenes Kollektiv	86	86	Outcome, Nebenwirkungen	Tomo	HNO	32 Monate	29 %*	74 %	68 %*	76 %* (3 a)	81 %* (3 a)	73 %* (3 a)

Tab. 15: Übersicht der Xerostomie-Studien (* IMRT, **3D-CRT)

Xerostomie-Studien	n gesamt	n adjuvant	Ziel der Studie	Technik	Lokalisation	Nachbeobachtung	Kontralaterale Parotis	CTC ≥ 2	Speichel-messung
Nutting et al. [44]	94	23	Prospektiv randomisiert, Xerostomie	IMRT vs. 3D-CRT	Hypopharynx, Oropharynx	2 a Nachbeobachtung	Mittlere Dosis 25 Gy ⁺ vs. 61 Gy ⁺⁺	38 % ⁺ (1 a) 29 % ⁺ (2 a)	ja
Toledano et al. [56]	208	93	Multicenter: Outcome (nur gesamt) Nebenwirkungen	IMRT	HNO	25 Monate Follow up	25 % mittlere Dosis <26 Gy, 79% <32 Gy	25 % ⁺ (1 a) 16 % ⁺ (2 a)	nein
Gupta et al. [28]	60	0	Prospektiv randomisiert, Xerostomie	IMRT vs. 3D-CRT	HNO	3 a Nachbeobachtung	Mittlere Dosis 29 Gy ⁺ vs. 50 Gy ⁺⁺	30 % ⁺ (1 a) 25 % ⁺ (2 a)	nein
Kong et al. [34]	67	39	Retrospektiv: Outcome Tomo vs. 3D-RT, Xerostomie	Tomo vs. 3D-CRT	HNO	24 Monate Follow up	k.A.	40 % ⁺	nein
Eigenes Kollektiv	86	86	Retrospektiv: Outcome und Nebenwirkungen	Tomo	HNO	32 Monate Follow up	41% mittlere Dosis <26 Gy	40 % ⁺ (1 a) 26 % ⁺ (2 a)	nein

4.1 Beurteilung des Patientenkollektivs

Mit einem medianen Alter von 58 Jahren im vorliegenden Kollektiv liegen wir um zwei Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter von 60 Jahren, welches im Tumorregister dargestellt wurde [39]. Die Geschlechtsverteilung zeigte ein Überwiegen der männlichen Patienten im Verhältnis 3,5 : 1. Nach dem Tumorregister liegt das Geschlechterverhältnis bei etwa 3 : 1 [39]. Auch in vergleichbaren Studien war das Geschlechterverhältnis mit 2,8 : 1 bis 3,9 : 1 sowie das mittlere Alter mit 54 - 59 Jahren ähnlich zu unserem Kollektiv [23, 30, 44, 56]. Ausreißer nach oben und unten bei Gomez et al. sowie Daly et al. sind sicherlich auf deren kleines Kollektiv zurückzuführen [13, 22].

Beim Tumorregister München und bei den meisten anderen aktuellen Studien liegen keine Daten über die Häufigkeit und Verteilung von Risikofaktoren vor. Auch auf Begleiterkrankungen wurde nicht eingegangen.

4.2 Beurteilung der prätherapeutischen Daten

4.2.1 Staging

Die Staginguntersuchungen entsprachen den Empfehlungen des Tumorzentrums München [57].

4.2.2 Operation

Die durchgeführten Operationen entsprachen den Empfehlung des Tumorzentrums München [57]. Auch die auswärtig operierten Patienten erfüllten diesen Standard. In der bei uns vorliegenden Vergleichsliteratur wurde zum großen Teil nicht auf die operativen Prozeduren eingegangen. Falls erwähnt, wurde die Neck-Dissection in der Vergleichsliteratur sehr unterschiedlich durchgeführt. Bei Gomez et al., Chen et al. und Geretschläger et al. erfolgte nicht bei allen Patienten, die operiert wurden, eine Neck-Dissection - zum Teil dafür aber auch beidseits [8, 21, 22].

4.2.3 Tumorlokalisation

Bei Gomez et al., Studer et al. und Geretschläger wurden nur Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht [21, 22, 55]. In den anderen Studien wurden sämtliche Lokalisationen der Kopf-Hals-Malignome eingeschlossen. Die Verteilung ist im Folgenden aufgeführt (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Verteilung der Tumorlokalisation in verschiedenen Kollektiven

Studie	Naso-pharynx	Mund-höhle	Oro-pharynx	Hypo-pharynx	Larynx	Speichel-drüse	Sonstige
Tumorregister München [39]	4 %	38 %	15 %	12 %	22 %	7 %	2 %
Daly et al. [13]		12 %	57 %	11 %	11 %		9 %
Chen et al. [8]		48 %	22 %	13 %	17 %		
Farrag et al. [18]		26 %	33 %	25 %	16 %		
Chen et al. [9]		41 %	45 %	5 %	9 %		
Eigenes Kollektiv	7 %	26 %	45 %	15 %	4 %	3 %	

4.2.4 Tumorstadien

Zum Vergleich der Verteilung der Tumorstadien bieten sich am ehesten die Kollektive an, bei denen ebenfalls eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde. Leider wurden – vor allem bei den gemischt adjuvanten und definitiven Kollektiven – nur zum Teil die TNM-Stadien oder die WHO-Stadien separat angegeben. Bei allen vergleichbaren Studien waren die Verteilung der TNM-Stadien und der WHO-Stadien ähnlich zu unserem Kollektiv, so dass ein Vergleich des Outcomes möglich ist (siehe auch Tab. 17 und Tab. 18).

Tab. 17: Verteilung des T- und N-Status in verschiedenen Kollektiven

Studie	Kollektiv	pT1	pT2	pT3	pT4	pN0	pN1	pN2	pN3
Bernier et al. [4]	334	8 %	25 %	28 %	39 %	24 %	19 %	50 %	7 %
Chen et al. [8]	90	25 %	20 %	27 %	28 %	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Eigenes Kollektiv	86	23 %	48 %	10 %	19 %	24 %	19 %	55 %	2 %

Tab. 18: Verteilung der WHO-Tumorstadien in verschiedenen Kollektiven

Studie	Kollektiv	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Gomez et al. [22]	35	3 %	17 %	26 %	54 %
Studer et al. [55]	89 (Rezidive ausgeschlossen)	6 %	11 %	19 %	64 %
Eigenes Kollektiv	86	2 %	8 %	22 %	68 %

4.3 Beurteilung der therapeutischen Parameter

4.3.1 Bestrahlung

Die Bestrahlungsparameter entsprachen weitgehend denen in vergleichbaren Studien. So wurde neben der Basisbestrahlung von 50 Gy in den Hochrisikoregionen die Dosis mittels Boost auf bis zu 64 Gy eskaliert.

Eine Schonung der Parotis mit einer mittleren Organdosis von < 26 Gy war beidseitig nur bei 15 Patienten möglich. Bei weiteren 20 Patienten war zumindest nur auf der kontralateralen Seite die Dosis über der mittleren Schwelle von 26 Gy. Andere Studien hatten sehr verschiedene Ansätze, die Dosis zu dokumentieren. Mit einer einseitigen Schonung der Parotis bei 41 % der Patienten liegen wir etwa im Mittelfeld der Vergleichsstudien, so dass eine Evaluation und ein Vergleich der Xerostomie sicherlich gerechtfertigt ist (siehe Tab. 15).

4.3.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie war auch in den vergleichbaren Studien stets platinbasiert. Auch die Indikation zur Chemotherapie entspricht in den aktuellen Arbeiten den Empfehlungen, die seit Bernier et al. 2004 veröffentlicht wurden [4]. Die Verabreichungsschemata und die zum Teil durchgeführten Kombinationen mit anderen Substanzen wie 5-FU oder Biologika sind weiterhin sehr variabel und Frage noch laufender Studien (siehe auch „Deutsches KrebsStudienRegister“ [15]). Hierauf soll aber in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

4.4 Beurteilung der Nachbeobachtungsdaten

4.4.1 Follow-up

Das Follow-up mit 32,2 Monaten ist im Vergleich zu anderen Studien sehr gut (siehe Tab. 14 und Tab. 15), so dass die Ergebnisse sicherlich verglichen werden dürfen.

4.4.2 Beurteilung der Überlebenskurven

Bernier et al. zeigte in der Bewertung des RTOG-Trial 9501 nach 3 Jahren bei der adjuvanten Radiotherapie und adjuvanten Radiochemotherapie eine Lokoregionäre Kontrollrate von 88 % und 76 % sowie ein Gesamtüberleben von 64 % und 47 % [2]. Diese Ergebnisse aus einer großen Multicenter-Studie mit 459 Patienten entsprechen auch den Ergebnissen neuerer Studien mit kleineren Kollektiven (siehe Tab.

14). Das metastasenfremie Überleben wurde nur bei einem Teil der Studien angegeben, Aussagen zum krankheitsspezifischen Überleben sowie der Zweitkarzinomfreiheit fanden sich in den angegebenen Studien dagegen nicht. Die onkologischen Endpunkte aus unserem Kollektiv sind durchaus mit den aktuellen Veröffentlichungen zu vergleichen und liegen im gleichen Bereich. Ein besseres onkologisches Outcome der TomoTherapie im Gegensatz zur sonstigen IMRT zeigt sich, wie zu erwarten war, nicht.

4.5 Beurteilung der tumorabhängigen Einflussgrößen

Erwartungsgemäß zeigte sich beim Gesamtüberleben und beim krankheitsspezifischen Überleben kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters und des Geschlechts. Gleichfalls zu erwarten war, dass die älteren Patienten tendenziell eher öfter andere Todesursachen aufweisen als die Tumorerkrankung (Tod durch Malignom 88 % bei den jüngeren Patienten gegenüber 79 % bei den älteren Patienten) – dieser Unterschied ist aber nicht signifikant.

Die Gruppe der Nichtraucher zeigt ein signifikant höheres Gesamtüberleben als die der Raucher. Da die Signifikanz beim krankheitsspezifischen Überleben nicht mehr vorhanden ist, können am ehesten Nebenerkrankungen, welche durch das Rauchen ausgelöst werden, als Ursache vermutet werden. Ähnliches lässt sich auch bei der Gruppe der Patienten mit chronischem Alkoholabusus erkennen. Hier ist jedoch der Unterschied sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim krankheitsspezifischen Überleben signifikant. So kann man annehmen, dass neben der Komorbidität durch den Abusus auch die teilweise eingeschränkte Therapie und Compliance – Verzicht auf die Chemotherapie bei vier Patienten – einen Einfluss hat.

Der Großteil der behandelten Patienten wurde intern in der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar operiert. Im Vergleich zu den restlichen Patienten ist die lokoregionäre Kontrollrate signifikant höher, das metastasenfremie Überleben und Gesamtüberleben sind tendenziell ebenfalls höher, verfehlen jedoch einen signifikanten Unterschied. Dies lässt sich damit vereinbaren, dass die lokal fortgeschrittenen Tumoren, welche eine umfangreichere Resektion erfordern, eher von den Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen durchgeführt wurden. Auch sind auswärtig operierte Patienten mit komplexeren Fragestellungen an unser überregionales Zent-

rum zur adjuvanten Therapie geschickt worden. Ein ähnliches Phänomen beschreiben auch Geretschläger et al. mit vermehrten Rezidiven bei ECE und plastischer Rekonstruktion [21]. Da in unserem Kollektiv nicht weiter auf Technik und Dauer der Operationen eingegangen wurde sowie aufgrund der geringen Fallzahl verbietet sich hier eine Aussage oder Bewertung zum operativen Vorgehen. Dies war auch nicht Ziel der Arbeit.

Bei der Lokalisation des Karzinoms erscheint der Oropharynx gegenüber den restlichen Lokalisationen signifikant besser bezüglich lokoregionärer Kontrollrate, metastasenfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben abzuschneiden. Dieser Trend zu einem besseren Outcome ist auch in anderen Studien [1, 16, 62] zu sehen. Eine Erklärung kann der höhere Anteil von Plattenepithelkarzinomen im Oropharynx sein, welche durch eine HPV (Humane Papillomviren) – Infektion induziert worden sind. Obwohl noch nicht alle Mechanismen bekannt sind, scheinen diese besser auf eine Strahlentherapie anzusprechen [36]. Mangels HPV-Testung in unserem Kollektiv kann dieser Zusammenhang leider nicht bestätigt oder widerlegt werden.

Beim Lymphknotenstatus zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für die Gruppe mit fortgeschritteneren Lymphknotenmetastasierungen. Dies ist als Zeichen eines fortgeschritteneren Tumorleidens sicherlich nachvollziehbar und so auch mit den Daten des Tumorregisters vereinbar [39]. Dass aber die lokoregionäre Kontrolle und das metastasenfremie Überleben nicht im gleichen Maße negativ belastet sind, ist nicht nachvollziehbar und wahrscheinlich dem kleinen Kollektiv geschuldet.

Die Ergebnisse der lokoregionären Kontrolle bei den Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum der Lymphknotenmetastasen zeigen keinen Unterschied zum restlichen Kollektiv. Dieses war u.a. bei Bernier et al. noch als eindeutig negativ prädiktiver Faktor bezeichnet worden [3]. Da ein positiver ECE als Hochrisikofaktor zu einer zusätzlichen Boost-Bestrahlung und Chemotherapie führte, spricht dies für ein sehr gutes Ergebnis der adjuvanten Therapie, so dass den Patienten durch das posi-

tive ECE kein Nachteil mehr im Bezug auf die Überlebenskurven zu entstehen scheint.

Ein ähnliches Ergebnis erscheint beim Resektionsstatus. Es ist kein signifikanter Unterschied in der lokoregionären Kontrolle oder dem Gesamtüberleben bezüglich des Resektionsstatus zu erkennen. Hier ist neben der intensivierten Radiotherapie bei R1-Status sicherlich auch die geringe Fallzahl zu beachten, welche die Aussagekraft hier vermutlich verringert.

Die Tatsache, dass im WHO-Stadium IV eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität vorliegt, entspricht ja dem Sinn eines „Tumorstadiums“ als prädiktives Instrument. Eine alleinige Intensivierung der adjuvanten Therapie kann dann auch nicht mehr ausreichend sein.

Der Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten, die eine alleinige Bestrahlung, und den Patienten, die eine kombinierte Bestrahlung mit Chemotherapie erhalten haben, zeigt keinen signifikanten Unterschied. Somit kann man annehmen, dass die zusätzliche Therapie, die bei erhöhten Risikokonstellationen verabreicht wird, ihre Wirkung wie gewünscht erfüllt.

4.6 Beurteilung der Nebenwirkungen

4.6.1 Beurteilung der akuten Nebenwirkungen

Als häufigste schwerwiegende akute Nebenwirkung traten Geschmackstörungen bis zum kompletten Geschmacksverlust auf. Da sich diese aber nach der Therapie rasch wieder bessern, wie in den Ergebnissen zu den akuten Nebenwirkungen zu sehen ist, und auch keine weiterführende Morbidität bedingen, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Ähnlich wie in unserem Kollektiv zeigt sich bei Nutting et al. und Cooper et al. [10, 44] bei den akuten Nebenwirkungen am häufigsten und schwerwiegendsten eine radiogene Stomatitis. Gleichwohl ist die Häufigkeit bei uns mit 28 % deutlich geringer ausgeprägt als bei Nutting et al. mit 61 % drittgradigen Nebenwirkungen.

Eine Unterscheidung zwischen Patienten, die eine zusätzliche Chemotherapie erhalten haben oder nicht, wird bei Nutting et al. nicht gemacht. Bei Cooper et al. [10] zeigt sich, wie zu erwarten ist, dass die kombinierte Radiochemotherapie im Gegen-

satz zur alleinigen Strahlentherapie aufgrund der synergistischen Effekte auch zu mehr akuten Nebenwirkungen führt. So stieg hier der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 3 CTC) von 34 % auf 77 %. Dieser Anstieg ist zwar etwas größer als in unserem Kollektiv (41 % vs. 59 %), aber sicherlich vergleichbar.

4.6.2 Beurteilung der chronischen Nebenwirkungen

Die häufigsten und schwerwiegendsten chronischen Nebenwirkungen betreffen die Speicheldrüse und als Symptom die Xerostomie. Dies zeigt sich bei uns wie in ähnlicher Weise auch bei Nutting et al., Gupta et al. und Toledano et al. [28, 44, 56].

Bezüglich der chronischen Xerostomie nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich zeigten Eisbruch et al. einen Schwellenwert von 26 Gy Organdosis für das Wiedererlangen der Funktion auf [17]. Dies konnte nur anfangs so in unserem Kollektiv nachvollzogen werden. Die schlechtere Funktion bei Patienten mit mehr als 26 Gy an beiden Parotiden ist nur in den ersten beiden Jahren erkennbar. Im weiteren Verlauf gleichen sich die Gruppen einander an.

Über das Gesamtkollektiv ist bei uns auch noch eine Erholung der Funktion der Speicheldrüsen nach mehr als zwei Jahren erkennbar, so dass zuletzt „nur“ noch 30 % der anfangs mit einer Xerostomie II° belasteten Patienten daran litten. Inwieweit diese Befunde durch die genauere Bestrahlung durch die IMRT und IGRT bedingt sind – so von Graff et al [23] sowie Hey et al. [30] beschrieben –, müssen weitere Arbeiten zeigen. Auch die Ergebnisse von Hey et al., dass sich die Funktion der Speicheldrüse bis zu einer Dosis von 40 Gy noch in einem gewissen Umfang erholt, kann auf die präzisere Technik zurückgeführt werden. Daneben haben auch Studien gezeigt, dass durch eine Schonung der kleinen Speicheldrüsen, wie der Gld.submandibularis, eine Verbesserung der Xerostomie erreicht werden kann [38, 42, 60]. Dies konnte bei den dokumentierten Bestrahlungsplänen bei uns nicht evaluiert werden.

Zu bedenken ist im Zusammenhang mit der Xerostomie auch, dass selbst objektiv erhobene Daten, wie sie z.B. durch eine genaue Speichelmengen-Messung (mit einem Carlson-Crittenden- oder Lashley-Becher) oder indirekt über eine Speicheldrüsenszintigraphie möglich wären, oft mit dem subjektiven Befinden der Patienten nicht übereinstimmen. So zeigte Scrimger et al. eine deutlich bessere subjektive Erholung

beim Patienten, als sie entsprechend der objektiven Speicheldrüsen-Funktionsmessung zu erwarten wäre [52].

4.7 Limitationen

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit müssen sicherlich auch Limitationen mit berücksichtigt werden. So handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit einem sehr gemischten Patientengut. Auch ist die Fallzahl bezüglich der multivariaten Analyse grenzwertig. So sollten unsere Folgerungen vor allem als Grundlage für weitere Studien und Untersuchungen dienen, welche gewiss dann zu fundierteren Ergebnissen führen werden.

4.8 Schlussfolgerung

Die adjuvante Behandlung am TomoTherapiegerät bei Kopf-Hals-Tumoren ist effektiv und sicher in Bezug auf onkologische Ergebnisse und Nebenwirkungen. Die guten Ergebnisse lassen mithilfe der immer präziseren Bestrahlung durch neue Planungsmodelle auf eine weitere Verbesserung hoffen.

5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist die Evaluation der adjuvanten TomoTherapie bei Kopf-Hals-Tumoren bezüglich des onkologischen Outcomes sowie der akuten und chronischen Nebenwirkungen.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 86 Patienten, welche zwischen Juli 2007 und August 2010 eine adjuvante Therapie nach Resektion eines malignen Tumors im Kopf-Hals-Bereich mit einer helicalen Bestrahlung an einem TomoTherapiegerät der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhielten.

78% der Patienten waren männlich und das mediane Alter betrug 58 Jahre. Die häufigsten Tumor-Lokalisationen waren der Oropharynx (45 %), gefolgt von der Mundhöhle (26 %) und dem Hypopharynx (15 %). Zu 68 % lag ein WHO-Tumorstadium IV und zu 22 % ein Stadium III vor.

Die mediane Gesamtdosis der Bestrahlung betrug 64 Gy. Bei 35 Patienten konnte durch die Planung zumindest einseitig die mittlere Dosis an der Parotis unter dem Schwellenwert von 26 Gy gehalten werden. 42 Patienten erhielten eine simultane, platinbasierte Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten Therapie.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 32,2 Monate. Es zeigte sich nach zwei bzw. drei Jahren eine lokoregionäre Kontrollrate von 84 % bzw. 77 %, ein metastasenfrees Überleben von 85 % bzw. 81 % sowie ein Gesamtüberleben von 81 % bzw. 73 %.

Bei Nikotin- sowie Alkoholabus ergab sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Beim Oropharynx-Karzinom zeigt sich ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den sonstigen Tumorlokalisationen. Das Tumorstadium IV hat mit einem Gesamtüberleben nach 2 bzw. 3 Jahren von 72 % und 67 % einen signifikant schlechteren Outcome als die niedrigeren Tumorstadien zusammengefasst, entsprechend 100 % bzw. 87 %.

Bei 3 Patienten kam es während der adjuvanten Therapie zu akuten Nebenwirkungen des Schweregrades IV nach CTC-AE beziehungsweise ECOG (zweimal Schleimhaut / Mukositis, einmal Allgemeinzustand). Bei 46 Patienten trat maximale der Schweregrad III auf. Die häufigste und schwerwiegendste chronische Nebenwirkung war die Xerostomie. Diese trat bei 71 % der Patienten mindestens im Schwere-

grad II auf. Nach zwei Jahren war jedoch ein Rückgang auf 26 % zu erkennen. Vor allem Patienten, bei welchen zumindest einseitig die mittlere Parotis-Dosis unter 26 Gy gehalten werden konnte, erholten sich schneller.

Zusammenfassend konnten mit dieser Arbeit die gute onkologische Qualität und die geringeren Nebenwirkungen durch die Hochpräzisionsbestrahlung gezeigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Argiris, A., Li, Y., Forastiere, A.
Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck.
Cancer. 101 (2004) 2222-2229
2. Bernier, J., Cooper, J.S.
Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?
Oncologist. 10 (2005) 215-224
3. Bernier, J., Cooper, J.S., Pajak, T.F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E.M., Jacobs, J.R., Jassem, J., Ang, K.K., Lefèbvre, J.L.
Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501).
Head Neck. 27 (2005) 843-850
4. Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefèbvre, J.-L., Greiner, R.H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., van Glabbeke, M.
Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer.
New England Journal of Medicine. 19 (2004) 1945-1952
5. Bjordal, K., Kaasa, S., Mastekaasa, A.
Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 28 (1994) 847-856
6. Bootz, F., Weber, A., Keiner, S.
Operative Therapie von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes mit besonderer Berücksichtigung der rekonstruktiven Chirurgie.
Der Onkologe. 7 (2001) 513-521
7. Budach, W., Belka, C., Budach, V.
Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx.
Der Onkologe. 7 (2001) 550-556
8. Chen, A.M., Farwell, D.G., Luu, Q., Chen, L.M., Vijayakumar, S., Purdy, J.A.
Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 80 (2011) 1423-1429
9. Chen, A.M., Marsano, J., Perks, J., Farwell, G., Luu, Q., Donald, P.J., Purdy, J.A.
Comparison of IMRT techniques in the radiotherapeutic management of head and neck cancer: is tomotherapy "better" than step-and-shoot IMRT?
Technol. Cancer Res. Treat. 10 (2011) 171-177
10. Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A.A., Jacobs, J., Campbell, B.H., Saxman, S.B., Kish, J.A., Kim, H.E., Cmelak, A.J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J.F., Chao, K.S.C., Schultz, C.J., Lee, N., Fu, K.K.
Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.

- New England Journal of Medicine. 350 (2004) 1937-1944
11. Cox, D.R.
Regression Models and Life-Tables.
Journal of the Royal Statistical Society. 34 (1972) 187-220
 12. Crile, G.
Excision of cancer of the head and neck. With special consideration of the plan of dissection based on one hundred and thirty two operations.
JAMA. 4 (1906) 1780-1785
 13. Daly, M.E., Lieskovsky, Y., Pawlicki, T., Yau, J., Pinto, H., Kaplan, M., Fee, W.E., Koong, A., Goffinet, D.R., Xing, L., Le, Q.-T.
Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma.
Head Neck. 29 (2007) 211-220
 14. Dubben, H.-H., Beck-Bornholdt, H.-P.
Aktuarische Auswertung von Zeit-Ereignis-Daten und ihre Bedeutung bei der Beurteilung von Resultaten.
Strahlentherapie und Onkologie. 176 (2000) 547-554
 15. Mugele, K., Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2014)
DKSR - Deutsches KrebsStudienRegister.
<http://www.studien.de/index.php>, Stand: 14.4.2014
 16. Eisbruch, A., Marsh, L.H., Dawson, L.A., Bradford, C.R., Teknos, T.N., Chepeha, D.B., Worden, F.P., Urba, S., Lin, A., Schipper, M.J., Wolf, G.T.
Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 59 (2004) 28-42
 17. Eisbruch, A., Ten Haken, R.K., Kim, H.M., Marsh, L.H., Ship, J.A.
Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 45 (1999) 577-587
 18. Farrag, A., Voordeckers, M., Tournel, K., De Coninck, P., Storme, G.
Pattern of failure after helical tomotherapy in head and neck cancer.
Strahlentherapie und Onkologie. 186 (2010) 511-516
 19. Ferlay, J.S., H. R.; Forman D.; Mathers C.; Parkin D.M. (2010)
GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence an Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10.
<http://globocan.iarc.fr>, Stand: 14.10.2014
 20. Fietkau, R., Iro, H., Grabenbauer, G.G., Altendorf-Hofmann, A., Sauer, R.
Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors.
Strahlentherapie und Onkologie. 167 (1991) 693-700
 21. Geretschläger, A., Bojaxhiu, B., Crowe, S., Arnold, A., Manser, P., Hallermann, W., Aebbersold, D., Ghadjar, P.
Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma.
Radiation Oncology. 7 (2012) 175-184
 22. Gomez, D.R., Zhung, J.E., Gomez, J., Chan, K., Wu, A.J., Wolden, S.L., Pfister, D.G., Shaha, A., Shah, J.P., Kraus, D.H., Wong, R.J., Lee, N.Y.

- Intensity-Modulated Radiotherapy in Postoperative Treatment of Oral Cavity Cancers.*
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 73 (2009) 1096-1103
23. Graff, P., Lapeyre, M., Desandes, E., Ortholan, C., Bensadoun, R.-J., Alfonsi, M., Maingon, P., Giraud, P., Bourhis, J., Marchesi, V., Mège, A., Peiffert, D.
Impact of Intensity-Modulated Radiotherapy on Health-Related Quality of Life for Head and Neck Cancer Patients: Matched-Pair Comparison with Conventional Radiotherapy.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 67 (2007) 1309-1317
24. Grau, C., Johansen, L.V., Jakobsen, J., Geertsen, P., Andersen, E., Jensen, B.B.
Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.
Radiotherapy and Oncology. 55 (2000) 121-129
25. Grégoire, V., Eisbruch, A., Hamoir, M., Levendag, P.
Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck.
Radiotherapy and Oncology. 79 (2006) 15-20
26. Grégoire, V., Levendag, P., Ang, K.K., Bernier, J., Braaksma, M., Budach, V., Chao, C., Coche, E., Cooper, J.S., Cosnard, G., Eisbruch, A., El-Sayed, S., Emami, B., Grau, C., Hamoir, M., Lee, N., Maingon, P., Muller, K., Reychler, H.
CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines.
Radiotherapy and Oncology. 69 (2003) 227-236
27. Guchelaar, H.J., Vermes, A., Meerwaldt, J.H.
Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment.
Supportive Care in Cancer. 5 (1997) 281-288
28. Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., Phurailatpam, R., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., Murthy, V., Budrukkar, A., Dinshaw, K., Prabhash, K., Chaturvedi, P., D'Cruz, A.
Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial.
Radiotherapy and Oncology. 104 (2012) 343-348
29. Harish, K.
Neck dissections: radical to conservative.
World. J. Surg. Oncol. 3 (2005) 21-24
30. Hey, J., Setz, J., Gerlach, R., Janich, M., Hildebrandt, G., Vordermark, D., Gernhardt, C.R., Kuhnt, T.
Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region - 36 months follow-up of a prospective clinical study.
Radiat. Oncol. 6 (2011) 125-133
31. Hosai, A.S., Carrau, R.L., Johnson, J.T., Myers, E.N.
Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck.
Laryngoscope. 110 (2000) 2037-2040

32. Jungehülsing, M., Scheidhauer, K., Damm, M., Pietrzyk, U., Eckel, H., Schicha, H., Stennert, E.
²[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation.
Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 123 (2000) 294-301
33. Kaplan, E.L., Meier, P.
Nonparametric Estimation from Incomplete Observation.
Journal of the American Statistical Association. 53 (1958) 457-481
34. Kong, M., Hong, S.E., Choi, J., Kim, Y.
Comparison of survival rates between patients treated with conventional radiotherapy and helical tomotherapy for head and neck cancer.
Radiat. Oncol. J. 31 (2013) 1-11
35. Kramer, S., Gelber, R.D., Snow, J.B., Marcial, V.A., Lowry, L.D., Davis, L.W., Chandler, R.
Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group.
Head Neck Surg. 10 (1987) 19-30
36. Lassen, P.
The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome.
Radiotherapy and Oncology. 95 (2010) 371-380
37. Lee, N., Puri, D.R., Blanco, A.I., Chao, K.S.C.
Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update.
Head Neck. 29 (2007) 387-400
38. Little, M., Schipper, M., Feng, F.Y., Vineberg, K., Cornwall, C., Murdoch-Kinch, C.-A., Eisbruch, A.
Reducing Xerostomia After Chemo-IMRT for Head-and-Neck Cancer: Beyond Sparing the Parotid Glands.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 83 (2012) 1007-1014
39. Mast, G., Zimmermann, F., Ihrler, S., Matthias, C., Kolk, A.
Manual Kopf-Hals-Malignome.
W. Zuckerschwerdt Verlag. München, Wien, New York, 4. Auflage. 2009
40. Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Palta, J.R.
Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls.
Journal of Clinical Oncology. 24 (2006) 2618-2623
41. Mossman, K.L., Shatzman, A.R., Chencharick, J.D.
Effects of Radiotherapy on Human Parotid Saliva.
Radiat. Res. 88 (1981) 403-412
42. Murdoch-Kinch, C.-A., Kim, H.M., Vineberg, K.A., Ship, J.A., Eisbruch, A.
Dose-Effect Relationships for the Submandibular Salivary Glands and Implications for Their Sparing by Intensity Modulated Radiotherapy.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 72 (2008) 373-382
43. Nakamura, T., Kodaira, T., Tachibana, H., Tomita, N., Tomoda, T., Nakahara, R., Inokuchi, H., Mizoguchi, N., Takada, A., Fuwa, N.
Chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment outcome and prognostic factors.

- Jpn. J. Clin. Oncol. 38 (2008) 803-809
44. Nutting, C.M., Morden, J.P., Harrington, K.J., Urbano, T.G., Bhide, S.A., Clark, C., Miles, E.A., Miah, A.B., Newbold, K., Tanay, M., Adab, F., Jefferies, S.J., Scrase, C., Yap, B.K., A'Hern, R.P., Sydenham, M.A., Emson, M., Hall, E.
Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial.
- The Lancet Oncology. 12 (2011) 127-136
45. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.
Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.
Am. J. Clin. Oncol. 5 (1982) 649-655
46. Peters, L.J., Goepfert, H., Kian Ang, K., Byers, R.M., Maor, M.H., Guillaumondegui, O., Morrison, W.H., Weber, R.S., Garden, A.S., Frankenthaler, R.A., Oswald, M.J., Brown, B.W.
Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial.
- International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 26 (1993) 3-11
47. Robbins, K.T., Shaha, A.R., Medina, J.E., Califano, J.A., Wolf, G.T., Ferlito, A., Som, P.M., Day, T.A.
Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection.
Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 134 (2008) 536-538
48. Rodel, R., Straehler-Pohl, H.J., Palmedo, H., Reichmann, K., Jaeger, U., Reinhardt, M.J., Biersack, H.J.
PET-CT-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren.
Radiologe. 44 (2004) 1055-1059
49. Salama, J.K., Vokes, E.E., Chmura, S.J., Milano, M.T., Kao, J., Stenson, K.M., Witt, M.E., Haraf, D.J.
Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma.
International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 64 (2006) 382-391
50. Schemper, M., Smith, T.L.
A note on quantifying follow-up in studies of failure time.
Controlled Clinical Trials. 17 (1996) 343-346
51. Schuller, D.E., Fritsch, M.H.
An assessment of the value of triple endoscopy in the evaluation of head and neck cancer patients.
Journal of Surgical Oncology. 32 (1986) 156-158
52. Scrimger, R., Kanji, A., Parliament, M., Warkentin, H., Field, C., Jha, N., Hanson, J.
Correlation Between Saliva Production and Quality of Life Measurements in Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy.
Am. J. Clin. Oncol. 30 (2007) 271-277
53. United States Department of Health and Human Service, National Cancer Institute, National Institute of Health (2009)
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) Version 4.0
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

- Stand: 28.05.2010
54. Som, P.M.
Lymph nodes of the neck.
Radiology. 3 (1987) 593-600
 55. Studer, G., Brown, M.L., Bredell, M., Graetz, K.W., Huber, G., Linsenmeier, C., Najafi, Y., Riesterer, O., Rordorf, T., Schmid, S., Glanzmann, C.
Follow up after IMRT in oral cavity cancer: update.
Radiat. Oncol. 7 (2012) 84-91
 56. Toledano, I., Graff, P., Serre, A., Boisselier, P., Bensadoun, R.-J., Ortholan, C., Pommier, P., Racadot, S., Calais, G., Alfonsi, M., Favrel, V., Giraud, P., Lapeyre, M.
Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004-03.
Radiotherapy and Oncology. 103 (2012) 57-62
 57. Tumorregister-München (2011)
Überleben C00-C14: HNO-Tumoren
http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base_C0014G.pdf
Stand: 30.06.2011
 58. Van Gestel, D., Verellen, D., Van De Voorde, L., de Ost, B., De Kerf, G., Vanderveken, O., Van Laer, C., Van den Weyngaert, D., Vermorken, J.B., Gregoire, V.
The Potential of Helical Tomotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer.
The Oncologist. 18 (2013) 697-706
 59. Van Rij, C.M., Oughlane-Heemsbergen, W.D., Ackerstaff, A.H., Lamers, E.A., Balm, A.J., Rasch, C.R.
Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life.
Radiat. Oncol. 3 (2008) 41-50
 60. Wang, Z.-H., Yan, C., Zhang, Z.-Y., Zhang, C.-P., Hu, H.-S., Tu, W.-Y., Kirwan, J., Mendenhall, W.M.
Impact of Salivary Gland Dosimetry on Post-IMRT Recovery of Saliva Output and Xerostomia Grade for Head-and-Neck Cancer Patients Treated With or Without Contralateral Submandibular Gland Sparing: A Longitudinal Study.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 81 (2011) 1479-1487
 61. Wittekind, C., Meyer, H.J., Bootz, F.
TNM Klassifikation maligner Tumoren.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2002, 6. Auflage, 19-39
 62. Yao, M., Dornfeld, K.J., Buatti, J.M., Skwarchuk, M., Tan, H., Nguyen, T., Wacha, J., Bayouth, J.E., Funk, G.F., Smith, R.B., Graham, S.M., Chang, K., Hoffman, H.T.
Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma - the University of Iowa experience.
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 63 (2005) 410-421
 63. Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G.
Survival analysis — part 15 of a series on evaluation of scientific publications.
Deutsches Ärzteblatt. 108 (2011) 163–169

7 Danksagung

Frau Dr. med. M.-N. Duma danke ich ganz herzlich für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Mit ihrer kompetenten wissenschaftlichen Unterstützung, Hilfestellung und konstruktiven Kritik hat sie sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Geinitz für die Überlassung des Themas und die gründliche und hilfreiche Begutachtung der Arbeit.

Herrn Prof. em. Dr. med. M. Molls und Frau Prof. Dr. med. S. Combs danke ich für die Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und onkologische Radiologie zu promovieren.

Meiner Frau und meiner Familie danke ich für die stetige Aufmunterung, Unterstützung und das entgegenbrachte Verständnis, ohne die das Gelingen der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.