

Fakultät für Medizin an der Technischen Universität München

Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar

**Spättoxizität nach Radio-(Chemo)Therapie bei
langzeitüberlebenden Kopf-Hals Tumorpatienten**

Elmar Anton Tiefes

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Anja C. Pickhard
2. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Dissertation wurde am 14.10.2019 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.02.2020
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Kopf-Hals-Tumore	5
1.1.1 Allgemeines	5
1.1.2 Tumor- und Stadieneinteilung, Grading	5
1.1.3 Epidemiologie	11
1.1.4 Risikofaktoren	11
1.2 Therapie	13
1.2.1 Allgemeines	13
1.2.2 Operation	14
1.2.3 Bestrahlung und Chemotherapie	16
1.2.4 Ergänzende und neue Therapieansätze	19
1.3 Toxizität durch Radiotherapie	20
1.3.1 Allgemeines und Einteilung	20
1.3.2 Entstehung	21
1.3.3 Risikofaktoren	22
1.3.4 Carotisstenose	23
1.3.5 Dysphagie und Xerostomie	24
1.3.6 Osteoradionekrosen	26
1.3.7 Schilddrüsenschäden	26
1.3.8 Neurologische Schäden	26
1.3.9 Bestrahlungsinduzierte Fibrose	27
1.3.10 Zweittumore	27
1.4 Bedeutung der Spättoxizität und Einfluss auf die Lebensqualität	27
2 Problemstellung/Zielsetzung	29
3 Material und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung	30
3.2 Statistische Auswertung	32
4 Ergebnisse	34
4.1 Deskriptive Statistik	34
4.2 Überleben und Spätfolgen	42

Inhaltsverzeichnis

4.3	Verschiedene Einflussfaktoren auf die Spätfolgen	47
4.3.1	Vergleich Bestrahlungs- vs. Kontrollgruppe	47
4.3.2	Analyse der Risikofaktoren in der Bestrahlungsgruppe	51
4.3.3	Analyse der Carotisschäden und -stenosen in der Bestrahlungsgruppe	55
5	Diskussion.....	57
5.1	Allgemeines.....	57
5.2	Limitationen der Studie.....	58
5.3	Methodik.....	59
5.4	Risikofaktoren.....	61
5.5	Spätfolgen	62
5.5.1	Einflussfaktoren	62
5.5.2	Carotisveränderungen und -stenosen.....	63
5.5.3	Zweitkarzinome.....	64
5.5.4	Übrige erfasste Spätfolgen	65
5.5.5	Nicht erfasste Spätfolgen.....	67
5.6	Ausblick.....	68
6	Zusammenfassung.....	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Abbildungsverzeichnis	86
8.1	Abbildungen	86
8.2	Tabellen	87
9	Publikationsverzeichnis.....	88
10	Danksagung.....	89
11	Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

<i>A.</i>	<i>Arteria</i>
adj. RCTx	Adjuvante Radiochemotherapie
adj. RTx	Adjuvante Radiotherapie
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CUP	Cancer of Unknown Primary
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECE	Extracapsular extension
EGFR	Epidermal Growth Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EZM	Extrazellulärmatrix
FU	Follow-Up
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiation Therapy
IMSE	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
<i>J.</i>	Jahre
LAW	Lymphabflusswege
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LENT-SOMA	Late Effects of Normal Tissues; Subjective Objective Management Analytic
<i>M.</i>	<i>Musculus</i>
<i>Mm.</i>	<i>Musculi</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PD-1	Programmed Cell Death 1 Protein
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
prim. RCTx	Primäre Radiochemotherapie
prim. RTx	Primäre Radiotherapie

Abkürzungsverzeichnis

<i>Proc.</i>	<i>Processus</i>
RIF	Radiation induced Fibrosis
RNS	Reactive nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF- β	Transforming growth factor β
UICC	Union internationale contre le cancer
χ^2 -Test	Chi-Quadrat-Test

1 Einleitung

1.1 Kopf-Hals-Tumore

1.1.1 Allgemeines

Der Begriff Kopf-Hals-Tumore beschreibt die Gruppe der malignen Erkrankungen im Bereich des Kopfes und Halses. Somit gehören hierzu die Tumoren der Mundhöhle, also Gaumen, Speicheldrüsen, Lippen, Zunge, Mundboden und der übrigen Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Nase und Nasennebenhöhlen sowie des äußeren Halses inklusive Schilddrüse und oberer Speiseröhre (ICD-10 2016). Letztere beiden, die Speicheldrüsen, sowie Nase und Nasennebenhöhlen liegen zwar anatomisch im Kopf-Hals-Bereich, werden jedoch meist aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu anderen Organsystemen bzw. anderen Tumorentität nicht in diese Tumorgruppe eingeschlossen (Barnes, et. al. 2016). Der Einschluss von Nasopharynxkarzinomen wird unterschiedlich gehandhabt. Aufgrund der Assoziation zu einer Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion und des größtenteils lymphoepithelialen Ursprungs der Tumore werden diese, vor allem in Asien und Afrika gehäuft vorkommenden Tumore, meist gesondert behandelt (Raab-Traub 2015, Strutz, et. al. 2001).

1.1.2 Tumor- und Stadieneinteilung, Grading

Die Einteilung der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs erfolgt anhand der anatomischen Begrenzungen. Hier gehen wir nur auf die für diese Arbeit relevanten Tumorregionen ein.

Die Mundhöhle wird wie folgt begrenzt: rostral durch die Grenze zwischen Lippenrot und Haut, occipital oben durch die Grenze von hartem und weichem Gaumen sowie unten vom Beginn der *Papillae vallatae* der Zunge. Somit gehören zu den Mundhöhlenkarzinomen Tumoren der mukosalen Lippe, der Schleimhaut von Wange, Alveolargegend und Retromolarraum, des Mundbodens, des harten Gaumens sowie den vorderen zwei Dritteln der Zunge (Edge, et. al. 2010).

Als Oropharynx wird der Teil des Pharynxschlauches von der kaudalen Oberfläche des weichen Gaumens bis zur kranialen Oberfläche der *Vallecula epiglottica* (*Os hyoideum*) bezeichnet. Somit gehören hierzu die Zungenbasis (hinteres Drittel), die Uvula, die inferiore Oberfläche des weichen Gaumens, die *Tonsillae pharyngeales*, die vorderen und hinteren Tonsillenpfeiler, die *Sulci glossotonsillares* sowie die seitliche und hintere Pharynxwand (Edge, et. al. 2010).

Kopf-Hals-Tumor Regionen

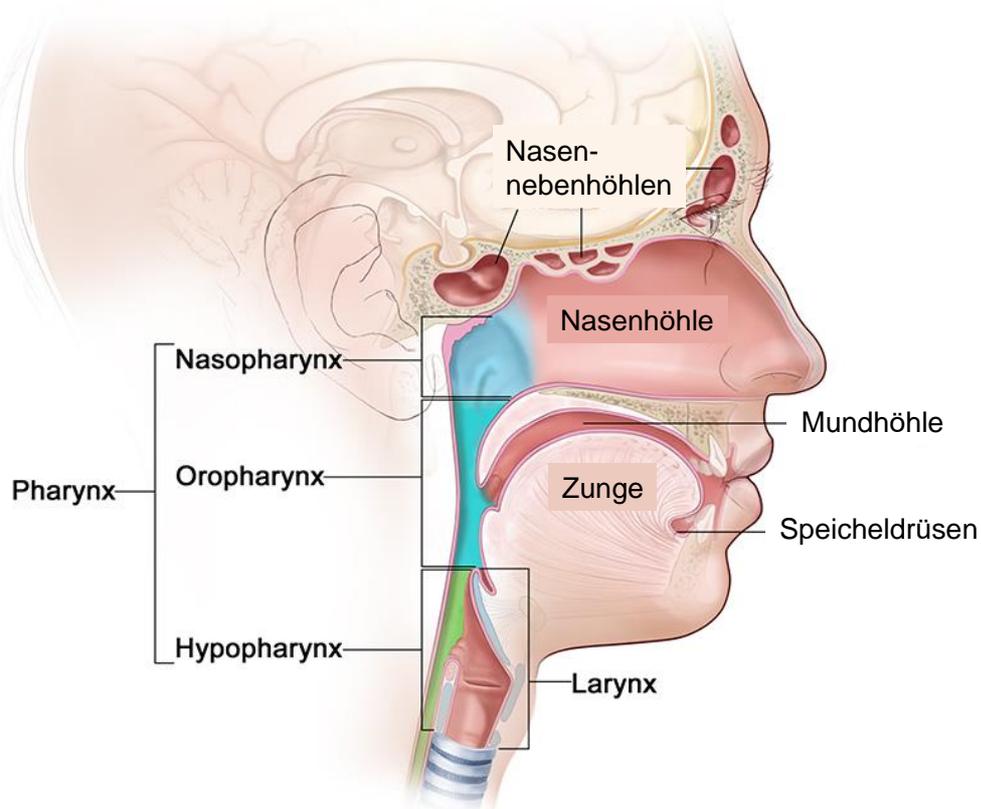


Abbildung 1: Anatomie des Pharynx (übersetzt/modifiziert nach Winslow 2012)

Der sich distal von der oberen Grenze der *Vallecula epiglottica* anschließende Teil des Pharynxschlauches wird als Hypopharynx bezeichnet und reicht bis zur Transversalebene am unteren Rand des Ringknorpels (*Cartilago cricoidea*). Somit schließt er die Region hinter dem Ringknorpel, beide *Sinus piriformes* sowie analog zum Oropharynx die seitliche und hintere Pharynxwand ein (Edge, et. al. 2010).

Der Larynx sitzt vor dem Hypopharynx. Er wird nach kranial von der Epiglottis und nach distal von der Transversalebene am unteren Rand des Ringknorpels begrenzt. Nach anterior besteht die Begrenzung aus der lingualen Oberfläche der suprahyoidalen Epiglottis, der *Membrana thyrohyoidea*, der vorderen Kommissur, und im distalen, subglottischen Bereich durch den Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*), die *Membrana cricothyroidea* und den vorderen Bogen des Ringknorpels. Nach hinten und zur Seite begrenzen ihn die zum Larynx gewandte Fläche der aryepiglottischen Falten, der Raum zwischen den Aryknorpeln und die Hinterwand des subglottischen Raums, also die Schleimhaut auf dem Ringknorpel. Außerdem unterteilt man den Larynx, vor allem zur klinischen Einteilung der Karzinome, in einen supraglottischen, glottischen

Einleitung

und subglottischen Raum. Der supraglottische Raum reicht vom Aditus laryngis bis zu den Taschenfalten (*Plicae vestibulares*), der glottische Raum von der *Rima vestibuli* bis zur *Rima glottidis* und der subglottische Raum von Letzterer bis zum Unterrand des Larynx (Edge, et. al. 2010).

Die Klassifikation von Platenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs erfolgt mittels TNM-Schema, welches ebenso wie die zugehörige Stadieneinteilung von der Union internationale contre le cancer (UICC) herausgegeben sowie regelmäßig aktualisiert und revidiert wird.

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, das N-Stadium das Vorhandensein und gegebenenfalls Ausmaß einer Lymphknotenmetastasierung und das M-Stadium das Vorhandensein von Fernmetastasen. In dieser Arbeit wurde sich auf die Ausgabe von 2010 bezogen. Die neuere Ausgabe konnte nicht angewendet werden, da im vorliegenden Kollektiv Patienten mit Diagnosestellung bis 2010 eingeschlossen wurden und die teilweise notwendigen Daten zur Einteilung nach den Vorgaben der neuen Ausgabe nicht vorhanden bzw. nicht mehr zu erheben waren.

Die Einteilung lautet, je nach Primärtumor, wie folgt:

Tabelle 1: T-Stadien Lippe und Mundhöhle (Sobin, et. al. 2010)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Tumordurchmesser < 2 cm
T2	Größter Tumordurchmesser > 2 cm und < 4 cm
T3	Größter Tumordurchmesser > 4 cm
T4a	Tumorinfiltration von Nachbarstrukturen (Knochen, Nerven, tiefe Muskeln)
T4b	Tumor infiltriert tiefere Strukturen (Schädelbasis, <i>Arteria (A.) carotis interna</i>)

Tabelle 2: T-Stadien Oropharynx (Sobin, et. al. 2010)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Tumordurchmesser < 2 cm
T2	Größter Tumordurchmesser > 2 cm und < 4 cm

T3	Größter Tumordurchmesser > 4 cm oder Ausdehnung bis zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumorinfiltration von Larynx, tiefen Zungenmuskeln, medialem Pterygoid, hartem Gaumen oder <i>Mandibula</i>
T4b	Tumorinfiltration von <i>Musculus (M.) pterygoideus lateralis</i> , <i>Processus (Proc.) Pterygoideus ossis sphenoidalis</i> , lateralem Nasopharynx, Schädelbasis oder Ummantelung der <i>A. carotis</i>

Tabelle 3: T-Stadien Hypopharynx (Sobin, et. al. 2010)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Tumordurchmesser < 2 cm und auf eine Struktur begrenzt
T2	Tumorinfiltration > 1 Struktur des Hypopharynx/angrenzende Struktur oder größter Tumordurchmesser > 2 cm und < 4 cm, ohne Fixierung des Hemilarynx
T3	Größter Tumordurchmesser > 4 cm oder Fixierung des Hemilarynx oder Ausdehnung in <i>Ösophagus</i>
T4a	Tumorinfiltration von Schild-/Ringknorpel, <i>Os hyoideum</i> , Schilddrüse, <i>Ösophagus</i>
T4b	Tumorinfiltration von <i>Fascia praevertebralis</i> , Mediastinum, Ummantelung der <i>A. carotis</i>

Tabelle 4: T-Stadien Larynx (Sobin, et. al. 2010)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ

Tabelle 5: T-Stadien Supraglottis (Sobin, et. al. 2010)

T1	Tumor begrenzt auf eine Struktur mit normaler Stimmbandmobilität
T2	Tumorinfiltration in Mucosa von mehr als einer anliegenden Struktur von Supraglottis, Glottis oder außerhalb ohne Larynxfixation

T3	Tumor begrenzt auf Larynx mit Stimmbandfixierung oder Invasion von: Postcricoidregion, präepiglottischer/paraglottischer Raum, und/oder innerer Cortex des Schildknorpels
T4a	Tumorinfiltration von Schildknorpel, Gewebe außerhalb des Larynx (z.B. Trachea, tiefe Zungenmuskeln), Schilddrüse, <i>Ösophagus</i> und/oder <i>Musculi (Mm.) Infrahyoidei</i>
T4b	Tumorinfiltration von prävertebralem Raum, Ummantelung <i>A. carotis</i> oder mediastinalen Strukturen

Tabelle 6: T-Stadien Glottis (Sobin, et. al. 2010)

T1	Tumor limitiert auf Stimmbänder (inkl. vorderer und hinterer Kommissur) mit normaler Mobilität
T1a	Ein Stimmband betroffen
T1b	Beide Stimmbänder betroffen
T2	Tumorausdehnung in Supra- und/oder Subglottis und/oder eingeschränkte Stimmbandbeweglichkeit
T3	Tumor begrenzt auf Larynx mit Stimmbandfixierung und/oder Invasion des paraglottischen Raums und/oder innerer Cortex des Schildknorpels
T4a	Tumorinfiltration von äußerem Cortex des Schildknorpels und/oder Invasion von Geweben außerhalb des Larynx (<i>Trachea</i> , Halsweichteile, tiefe Zungenmuskeln, <i>Mm. Infrahyoidei</i> , Schilddrüse, <i>Ösophagus</i>)
T4b	Tumorinfiltration von prävertebralem Raum, Ummantelung <i>A. carotis</i> oder mediastinalen Strukturen

Tabelle 7: T-Stadien Subglottis (Sobin, et. al. 2010)

T1	Tumor begrenzt auf Subglottis
T2	Tumorausbreitung auf Stimmband/-bänder mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
T3	Tumor begrenzt auf Larynx mit Stimmbandfixierung
T4a	Tumorinfiltration von Schild-/Ringknorpel und/oder Invasion von Geweben außerhalb des Larynx (<i>Trachea</i> , Halsweichteile, tiefe Zungenmuskeln, <i>Mm. Infrahyoidei</i> , Schilddrüse, <i>Ösophagus</i>)

T4b	Tumorinfiltration von prävertebralem Raum, Ummantelung A. carotis oder mediastinalen Strukturen
-----	---

Tabelle 8: N-Stadien für die hier beschriebenen Kopf-Hals-Tumore (Sobin, et. al. 2010)

NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastase singular ipsilateral* (zwischen 3 und 6 cm)
N2a	Lymphknotenmetastase singular ipsilateral* (bis 6 cm)
N2b	Lymphknotenmetastasen multipel ipsilateral* (bis 6 cm)
N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral oder kontralateral (bis 6 cm)
N3	Lymphknotenmetastasen größer als 6 cm

* *Mittellinienlymphknoten werden als ipsilateral eingestuft*

Für Kopf-Hals-Tumore wird bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Zusatzinformation angegeben, ob eine extrakapsuläre Ausbreitung (extracapsular extension, ECS) vorliegt (Edge, et. al. 2010). Eine solche extrakapsuläre Ausbreitung ist mit einer verringerten Überlebensrate assoziiert (Jan, et. al. 2011, Kokemueller, et. al. 2011).

Tabelle 9: M-Stadien (Sobin, et. al. 2010)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Je nach TNM-Status werden die Tumore aufgrund der unterschiedlichen Prognosen in Stadien nach UICC eingeteilt:

Tabelle 10: UICC-Stadien in Abhängigkeit vom TNM-Status (Sobin, et. al. 2010)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-3	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IVA	T1-4a	N2	M0
	T4a	N0-1	M0
Stadium IVB	T1-4	N3	M0
	T4b	N0-3	M0
Stadium IVC	T1-4	N0-3	M1

Nach entweder Probeexzision oder Entfernung des Tumors erfolgt anhand des Differenzierungsgrades in der histopathologischen Untersuchung die Einteilung in verschiedene Grade. Die Einteilung nach diesem Kriterium wird von der UICC als Grading bezeichnet und entspricht folgendem Schema:

Tabelle 11: Tumorgrading (Sobin, et. al. 2010)

GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Moderat differenziert
G3	Kaum Differenziert
G4	Undifferenziert

1.1.3 Epidemiologie

Die hier beschriebene engere Auswahl der Kopf-Hals-Tumore ist weltweit nach Inzidenz und Mortalität die jeweils siebthäufigste Malignität (Ervik, et. al. 2016), in Deutschland bezüglich der Inzidenz die acht- und bezüglich der Mortalität die neunthäufigste (Barnes, et. al. 2016). In erster Linie sind sie eine häufige Tumorerkrankung bei Männern, jedoch hat die Zahl der Frauen mit Kopf-Hals-Tumoren in den letzten Jahren deutlich zugenommen (GEKID 2016). Dies ist auf den zunehmenden Tabak- und Alkoholkonsum bei Frauen zurückzuführen. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland lagen für die gesamte Gruppe in Deutschland 2013 bei 51 % für Männer und 61 % für Frauen (Barnes, et. al. 2016). Histologisch sind über 90 % der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich Plattenepithelkarzinome, in 5 % der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome. In dieser Arbeit werden solche Adenokarzinome ebenso wie andere Tumorarten (z.B. Speicheldrüsentumore und Schleimhautmelanome) und Spinaliome, die ätiologisch Tumoren der Haut sind (Skarsgard, et. al. 2000), nicht behandelt.

1.1.4 Risikofaktoren

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung, vor allem von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen, sind der Alkohol- (Hashibe, et. al. 2007) und Tabak- bzw. Nikotinkonsum (in Europa das Rauchen (Kleinsasser, et. al. 2006) vs. Kautabak in Nordamerika (Blot, et. al. 1988) vs. Bidi und Betel in Indien/Asien (Shield, et. al. 2017)). Sie sind für bis zu drei Viertel dieser Karzinome ursächlich und haben zusammen wahrscheinlich einen synergistischen Effekt (Blot, et. al. 1988). Durch den Rückgang des Nikotinkonsums in den letzten Jahren gibt es jedoch immer weniger alte Patienten

mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (Cooper, et. al. 2009). Andere Risikofaktoren für die Entstehung, insbesondere von Nasopharynxkarzinomen, sind eine Infektion mit EBV (hauptsächlich in Afrika/Asien) sowie eine frühe Exposition mit Nitrosaminen und stark gesalzener Nahrung (Shield, et. al. 2017).

Des Weiteren hat sich, analog zum Zervixkarzinom, eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) als Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome des Oropharynx und Mundbodens gezeigt. Die HPV-positiven Tumore scheinen eine eigene Gruppe von Tumoren darzustellen, so haben sie eine bessere Prognose und treten bereits im jüngeren Alter auf (Chaturvedi, et. al. 2008, de Martel, et. al. 2012, Gillison, et. al. 2000, Young, et. al. 2015). Darüber hinaus zeigen sie im Vergleich zu HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren ein anderes Metastasierungsmuster: Sie haben ein hohes Potential für lokale Metastasen, was sich in verhältnismäßig niedrigen T- und hohen regionalen N-Stadien zeigt (Ang, et. al. 2010, Spector, et. al. 2014, Spector, et. al. 2012). Außerdem treten Metastasen hier öfters disseminiert auf (Huang, et. al. 2014, Huang, et. al. 2013). Die bei HPV-positiven Tumoren teilweise sehr spät (> 5, bis zu 11 Jahre (J.) nach Diagnosestellung) auftretenden Metastasen werden zum einen durch das andere Metastasierungsmuster, zum anderen durch das niedrigere Alter der Patienten bei Diagnosestellung erklärt. Diese Patienten haben weniger Komorbiditäten und vertragen die meist multimodale Therapie besser. Somit überleben sie länger und dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass solch späte Metastasen erlebt werden (Ley, et. al. 2014).

Weitere Besonderheiten sind, dass ein positiver HPV-Status mit einem besseren krankheitsspezifischen Überleben assoziiert ist (Joo, et. al. 2012), HPV-positive Tumoren besser auf Radio- und Chemotherapie ansprechen und Patienten hierdurch ein längeres Gesamtüberleben aufweisen (Ang, et. al. 2010, Fakhry, et. al. 2008). Die Erkenntnisse über HPV-positive Tumore haben dazu geführt, dass in einigen Zentren diese Patienten lebenslang nachgesorgt werden.

Bezüglich der Ätiologie der HPV-Infektion wird die sexuelle Übertragung von HPV mittels Oralverkehr als Ursache kontrovers diskutiert (Sudhoff, et. al. 2011). Analog zu Karzinomen der *Cervix uteri* haben sich gewisse Untergruppen der humanen Papillomaviren (u.a. 16, 18, 33, 52) als Hochrisikogruppe für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors herausgestellt (Michaud, et. al. 2014).

Insgesamt ist das Risiko an Kopf-Hals-Tumoren zu sterben am größten bei Naso- und Hypopharynxkarzinomen, jedoch sterben diese Patienten oft an nicht krankheits-

bedingten Ursachen. Die häufigste nicht krankheitsspezifische Todesursache ist ein Zweitkarzinom, meist der Lunge, des Ösophagus oder ein kolorektales Karzinom. Bei Lunge und Ösophagus geht man von einer Feldkanzerisierung des gesamten oberen aerodigestiven Traktes aufgrund der Exposition mit Nikotin und/oder Alkohol und von Nikotin als generellem Faktor für die Entstehung von Malignomen aus. Hierzu passt auch, dass die zweithäufigste nicht krankheitsbedingte Todesursache ein kardiovaskuläres Ereignis ist. Bekanntermaßen ist das Rauchen einer der stärksten kardiovaskulären Risikofaktoren (Baxi, et. al. 2014).

Vor Kurzem konnten Hinweise gefunden werden, dass auch eine genetische Prädisposition abhängig von bestimmten Typen des Human Leukocyte Antigen (HLA) bestehen könnte (Wichmann, et. al. 2017).

1.2 Therapie

1.2.1 Allgemeines

Die Therapie der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hatte sich im Vergleich zu den 1980er Jahren zunächst deutlich verändert. So wird seltener eine alleinige Bestrahlung, sondern immer häufiger auch eine begleitende Chemotherapie durchgeführt (Cooper, et. al. 2009). Hierdurch hatten sich die Überlebensraten zunächst deutlich verbessert. Dies ist zum einen durch die kombinierte und somit effektivere Therapie, aber auch durch die frühere Diagnosestellung zu erklären (Pulte, et. al. 2010). In der jüngeren Vergangenheit kam es jedoch kaum zu grundlegenden Therapieveränderungen, vor allem im Vergleich zur Therapie anderer solider Tumoren wie z.B. Kolon- oder Mammakarzinomen. Die bei anderen Tumoren mittlerweile etablierte Therapie mit Biologicals hat bis jetzt noch keinen standardisierten Einzug in die Behandlung der Kopf-Hals-Tumore gefunden (Bose, et. al. 2013).

Insgesamt konnten trotz Verbesserungen in den Chemotherapie-Schemata und besseren Bestrahlungstechniken die Überlebensraten nur leicht verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen weiterhin bei knapp über 50 % (Larynx: m 63%, w 64 %, Mundhöhle und Rachen: m 48%, w 59%) (Barnes, et. al. 2016, Bernier, et. al. 2004). Auch auf die Lebensqualität konnte trotz der Verbesserung, auch der Operationstechniken, nur wenig Einfluss genommen werden. Grund hierfür sind die weiterhin deutlichen Nebenwirkungen der Therapie (Bose, et. al. 2013).

Zur besseren Koordination und Einbringen aller neuen Therapiemöglichkeiten hat sich ein multidisziplinärer Therapieansatz mit Beteiligung der einzelnen Fachgebiete Hals-

Nasen-Ohren-Ärzte/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen etabliert (Bossi, et. al. 2016, Taibi, et. al. 2014).

1.2.2 Operation

Initial wird, soweit möglich und durch den Patienten nicht abgelehnt, eine operative Entfernung des Primärtumors durchgeführt. Die zusätzliche Entfernung aller Halslymphknoten (Neck Dissection) wird je nach Lokalisation und abhängig von Größe und Infiltrationstiefe des Tumors meistens empfohlen (Kokemueller, et. al. 2011). Bei ausreichender Zahl an entfernten Lymphknoten ($n > 18$), ist eine Neck Dissection mit einem besseren Gesamtüberleben und weniger Rezidiven assoziiert (Divi, et. al. 2016). Dies ist unter anderem durch die Entfernung okkulter Lymphknotenmetastasen zu erklären. Auch eine extrakapsuläre Tumorausbreitung in den befallenen Lymphknoten korreliert deutlich negativ mit dem krankheitsspezifischen Überleben (Joo, et. al. 2012).

Über die genaue Indikation und Ausdehnung der Neck Dissection besteht kein eindeutiger Konsens, jedoch wird meist nur bei lokalisierten Tumoren in frühen Stadien darauf verzichtet (Kowalski, et. al. 2007). Ausschlaggebend für die Entscheidung zur Neck Dissection und deren Ausmaß, ist neben Primärtumorlokalisierung und -größe die Lymphknotenmetastasierung (Anzahl betroffener Lymphknoten, Lokalisation, extrakapsuläre Ausbreitung). So sollte z.B. bei Tumoren des Zungengrundes, Gaumens und des supraglottischen Larynx wegen des häufig beidseitigen Lymphabflusses immer eine beidseitige Neck Dissection erfolgen, dies gilt auch für mittellinienübergreifende Tumoren der Lippe, vorderen Zunge und des Mundbodens (Adelstein, et. al. 2017, Wolff K.-D., et. al. 2012).

Bezüglich Tumorgröße sollte bei allen Patienten mit Tumoren größer als 4 mm eine Neck Dissection erfolgen, unter 2 mm ist dies nur selten erforderlich (Adelstein, et. al. 2017). Für Tumoren von 2-4 mm Größe ist eine klinische Einschätzung notwendig. Es gibt Hinweise darauf, dass schon für Tumoren > 3 mm eine regelhafte Neck Dissection von Vorteil sein kann (Civantos, et. al. 2010).

Es wird zwischen einer elektiven, das heißt prophylaktischen Ausräumung der Halslymphknoten ohne dortigen Tumornachweis (= N0) und kurativen Neck Dissection bei nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung (= alle N-Stadien) unterschieden (Wolff K.-D., et. al. 2012). Welche Lymphknotenabflussgebiete entfernt werden, hängt im Stadium N0 von der Tumorlokalisierung ab: Bei Tumoren der Mundhöhle zumindest

Einleitung

Level I-III, bei Oropharynxkarzinomen Level II-IV, bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen Level II-IV und soweit möglich Level VI (Adelstein, et. al. 2017).

Wie diese Level definiert sind, kann anhand folgender Grafik gesehen werden:

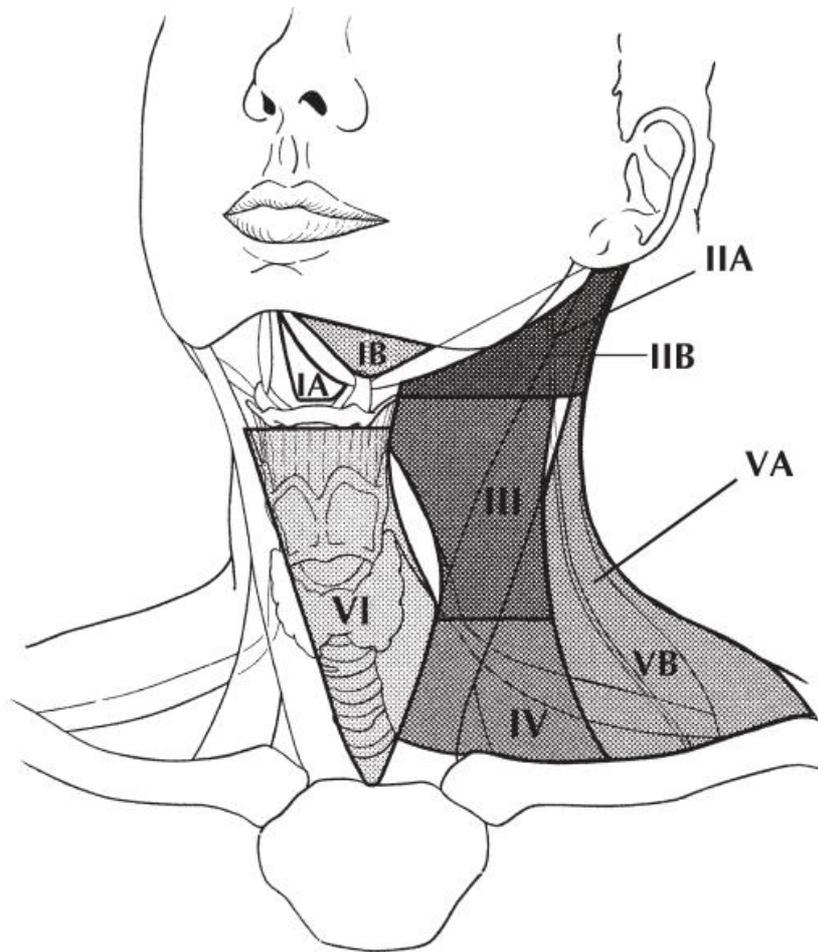


Abbildung 2: Einteilung der kollaren Lymphabflussgebiete (Edge, et. al. 2010)

Bei fehlendem präoperativem Nachweis einer kollaren Lymphknotenmetastasierung wird eine sogenannte selektive Neck Dissection durchgeführt. Bei dieser bleiben im Gegensatz zu einer radikalen Neck Dissection (durchgeführt bei präoperativem Nachweis kollarer Lymphknotenmetastasen) der *Nervus accessorius*, die *Vena jugularis* und der *M. sternocleidomastoideus* erhalten (Wolff K.-D., et. al. 2012). In den Stadien N1 bis N2a-c erfolgt eine selektive (gemäß Einteilung s.o.) oder (ggf. modifizierte) radikale Neck Dissection, im Stadium N3 immer eine (ggf. modifizierte) radikale Neck Dissection (Adelstein, et. al. 2017). Modifiziert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass einzelne nicht lymphatische Strukturen im Bereich des Halses von der Operation ausgespart werden und somit postoperativ eine bessere Funktionalität im Halsbereich zu erwarten ist (Wolff K.-D., et. al. 2012).

Die Operationstechniken werden immer weiterentwickelt, so dass es mittlerweile auch Versuche gibt Oropharynxkarzinome mittels Roboter zu operieren (Lukens, et. al. 2014).

1.2.3 Bestrahlung und Chemotherapie

Zusätzlich zur Operation erfolgt meistens eine Behandlung mittels Bestrahlung oder eine Kombination dieser mit einer Chemotherapie. Erfolgt postoperativ lediglich eine Bestrahlung, spricht man von einer adjuvanten Radiotherapie (adj. RTx), eine postoperative Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie bezeichnet man als adjuvante Radiochemotherapie (adj. RCTx).

Eine Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie kann auch ohne vorherige Operation durchgeführt werden (Kokemueller, et. al. 2011). Hier spricht man bei einer alleinigen Bestrahlung ohne vorherige Operation von einer primären Radiotherapie (prim. RTx), eine kombinierte Radiochemotherapie ohne vorherige Operation bezeichnet man als primäre Radiochemotherapie (prim. RCTx).

Eine alleinige Chemotherapie ohne begleitende Radiotherapie wird bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs nie durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass diese einen geringen Effekt bei deutlicher Zunahme der Nebenwirkungen hat. Dies trifft auch in Verbindung mit einer Operation (adjuvant = postoperativ oder neo-adjuvant = präoperativ) zu (Pignon, et. al. 2000). Bei geringer Tumorausdehnung ohne Lymphknotenmetastasierung (T1-2, N0) ist die alleinige Radiotherapie als Alternative zur operativen Tumorentfernung möglich (Adelstein, et. al. 2017).

Die Bestrahlung hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Mittlerweile wird im Regelfall eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder dreidimensionale-konformale Bestrahlung (durch Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) gestützt) durchgeführt (Van Gestel, et. al. 2011). Bei der IMRT variiert die Strahlintensität in den einzelnen Bestrahlungsfeldern, das heißt es wird nicht über das gesamte Bestrahlungsvolumen gleichmäßig die gleiche Strahlendosis appliziert. Seit Einführung der IMRT, durch exaktere Bestrahlungsplanung mittels dreidimensionaler Darstellung des Zielvolumens sowie Aussparung umliegender Strukturen (3D-konformal) kann die Strahlendosis präziser auf den Tumor gerichtet und somit das umliegende Gewebe besser vor Strahlenschäden geschützt werden (Nakamura, et. al. 2014).

Einleitung

Einheitliche Leitlinien zu Schema, Dosis und Fraktionierung der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren existieren nicht. Es laufen viele Studien mit dem Zweck die neuen Bestrahlungstechniken miteinander zu vergleichen.

Die Bestrahlung erfolgt immer auf die Primärtumorregion und je nach Lymphknotenstatus auch auf die befallenen Lymphknoten und die Lymphabflusswege (Gregoire, et. al. 2015). Die insgesamt applizierte Strahlendosis hängt von der Tumorlokalisation (Oro-, Hypopharynxkarzinom, Larynxkarzinom etc.), dem Tumorstadium und dem Stadium der Lymphknotenmetastasierung ab. Bei der Planung des Bestrahlungsfeldes bzw. -volumens werden ein Hochrisiko- und Mittelrisiko- bis niedriger Risikobereich definiert. Im Hochrisikobereich, also dort, wo Tumorzellen nachgewiesen wurden (z.B. Primarius, Lymphknotenmetastase) wird meist bis zu einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy (66-81,6 Gy) bestrahlt. Im Bereich mit niedrigem bis mittlerem Risiko, also dort, wo Tumorzellen vermutet werden (v.a. Lymphabflusswege) wird bis zu einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy (44-63 Gy) bestrahlt. Die Strahlendosis einer definitiven bzw. primären Radiatio ist tendenziell höher als bei einer postoperativen bzw. adjuvanten. Nach der Operation sollte mit dem Bestrahlungsbeginn nicht länger als 6 Wochen gewartet werden (Adelstein, et. al. 2017, Wolff K.-D., et. al. 2012).

Es werden verschiedene Fraktionierungen bzw. Aufteilungen der Strahlendosis unterschieden. Die klassische Fraktionierung beschreibt eine Dosis von 2 Gy/Tag (selten auch 2,2 Gy/Tag) an fünf Tagen in der Woche (Montag-Freitag, selten auch 6x/Woche). Als Variationen gibt es die Akzeleration, das heißt eine Dosis von mehr als 10 Gy/Woche und die Hyperfraktionierung, hier wird mit 1,2 Gy zweimal täglich bestrahlt. Eine weitere Möglichkeit stellt der gleichzeitige (*concomitant*) „Boost“ an den letzten zwölf Bestrahlungstagen dar. Das bedeutet die Applikation einer zusätzlichen Dosis (meist ca. 1,5 Gy/Tag) auf die ehemalige Primärtumorregion. Bei diesem Schema wird wegen der erhöhten Wochendosis von einem akzelerierten concomitant Boost gesprochen (Adelstein, et. al. 2017, Wolff K.-D., et. al. 2012).

Immer häufiger wird begleitend zur Radiotherapie auch eine gleichzeitige (*concomitant*) Chemotherapie durchgeführt (Cooper, et. al. 2009), da diese zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle und einem verbesserten (rezidivfreien) Überleben führt (Cooper, et. al. 2012). Die Empfehlungen zu einer solchen, begleitenden Chemotherapie sind nicht einheitlich. Allgemein wird dies von den Risikofaktoren für ein Rezidiv, wie positivem Resektionsrand („R1-Situation“) oder extrakapsulärer Lymphknotenausbreitung, abhängig gemacht (Cooper, et. al. 2012). Je nach Zentrum

Einleitung

können auch andere Risikofaktoren wie z.B. der Differenzierungsgrad, perineurale, lymphatische oder Knochen-Invasion, Tumorlokalisierung (retromolares Trigonum, harter Gaumen) oder Invasionstiefe Indikationen zur begleitenden Chemotherapie darstellen, vor allem wenn mehrere dieser Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen (Fan, et. al. 2010).

Im Kopf-Hals-Zentrum, in dem die Daten zu dieser Arbeit erhoben wurden, wird eine begleitende Chemotherapie nur bei R1-Resektion oder extrakapsulärer Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen durchgeführt. Kontraindikationen sind ein hohes Alter (> 80 Jahre) sowie eine schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz. Auch in den aktuellen (US-amerikanischen) Leitlinien wird bei R1-Resektion und extrakapsulärer Ausbreitung eine systemische Therapie empfohlen (Klasse I-Empfehlung). Bei weiteren Risikomerkmale (s.o.) ist die Indikation zur Chemotherapie nicht eindeutig festgelegt, sondern es wird vorgeschlagen, bei jedem Patienten eine individuelle Entscheidung zu treffen (Adelstein, et. al. 2017).

Bezüglich der Auswahl des Chemotherapie-Regimes ist nicht eindeutig klar, welche Kombination am besten ist, jedoch wird eine Cisplatin-basierte Therapie empfohlen. Bei der Auswahl kommt erschwerend hinzu, dass die durch die Chemotherapie zusätzliche Toxizität schwierig messbar ist (Furness, et. al. 2011). Außerdem hängt die Empfehlung von der Lokalisation des Primärtumors bzw. davon, ob ein Rezidiv, ein nicht resezierbarer oder metastasierter Tumor vorliegt, ab. Zwar führt die zusätzliche Chemotherapie zu mehr akuten Nebenwirkungen, jedoch nicht zu mehr Spätfolgen oder Mucosaproblemen (Bernier, et. al. 2004). Es hat sich zudem gezeigt, dass eine die Radiotherapie begleitende Chemotherapie besser ist als eine Induktion bzw. neoadjuvante Gabe (Pignon, et. al. 2009).

Bei inoperablen Tumoren oder nach Ablehnung einer Operation durch den Patienten wird eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt. Diese kann auch in weit fortgeschrittenen Stadien, mit z.B. bereits Knocheninfiltration, durchgeführt werden (Cohen, et. al. 2009).

Bei inoperablen Rezidiven ist eine erneute Bestrahlung, vor allem innerhalb kurzer Zeit sehr toxisch und die Überlebensraten sind schlecht (Hoebbers, et. al. 2011), häufig bestehen aber keine anderen Therapieoptionen. Zur kurativen Behandlung eines Rezidivs ist die erneute Operation, vor allem bei einem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv, die Therapie der Wahl. Durch eine Bestrahlung kann zwar eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden (Hoebbers, et. al. 2011), jedoch ohne

Überlebensvorteil im Vergleich zur Operation und auf Kosten einer höheren lokalen Toxizität (Strojan, et. al. 2015).

1.2.4 Ergänzende und neue Therapieansätze

Als zusätzliche Therapieoption zur Bestrahlung hat sich Cetuximab, ein Antikörper gegen den epidermal growth factor receptor (EGFR) als sichere und effektive Therapieoption begleitend zur Bestrahlung gezeigt (Dattatreya, et. al. 2011). Der EGFR ist ein Membranrezeptor für Wachstumssignale, welcher in 80-90 % der plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumore überexprimiert wird (Ang, et. al. 2002). Durch den Einsatz von Cetuximab wird die lokale Tumorkontrolle erhöht und die Mortalität reduziert (Bonner, et. al. 2006). Dies trifft auch bei Vorliegen von Metastasen oder bei einem Rezidiv zu (Vermorken, et. al. 2014). Im klinischen Alltag konnte sich Cetuximab jedoch, wegen der im weiteren Verlauf doch erheblichen, vor allem kutanen Toxizität (Bibault, et. al. 2016) und des sehr unterschiedlichen Ansprechens (Pickhard, et. al. 2014) nur in palliativen Situationen durchsetzen.

Neuere Therapieansätze mittels Immuntherapie bzw. Immuncheckpoint-Inhibitoren wie z.B. den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab, Durvalumab (Anti-PD-L1-Antikörper) und Ipilimumab (Anti-CTLA-4-Antikörper), welche teilweise schon in der Therapie anderer Tumoren eingesetzt werden, zeigen auch in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren vielversprechende Ergebnisse (Moskovitz, et. al. 2017). So hat Nivolumab bei platinresistenten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein längeres Überleben gezeigt (Ferris, et. al. 2016) und ist mittlerweile in Deutschland auch in dieser Indikation zugelassen (Bristol-Myers-Squibb 2017). Aktuell wird es jedoch meist nur im palliativen Setting oder im Rahmen von Studien eingesetzt.

Andere Therapieoptionen bleiben Einzelfällen vorbehalten. So kann bei inoperablen Tumoren in palliativen Situationen, vor allem bei Rezidiven die Elektrochemotherapie (Einbringung von Chemotherapeutika in das Zellinnere der Tumorzellen durch Membrandestabilisierung mittels Hochspannungsimpulsen) (Plaschke, et. al. 2016) oder die stereotaktische Radiotherapie als Boost eingesetzt werden. Letztere ist effektiv für die lokale Tumorkontrolle, führt aber häufig zu schweren Komplikationen (Lee, et. al. 2012).

1.3 Toxizität durch Radiotherapie

1.3.1 Allgemeines und Einteilung

Grundsätzlich wird zwischen Akut- und Langzeit- bzw. Spättoxizität einer Strahlentherapie als Nebenwirkung unterschieden. Erstere beschreibt Schäden, welche in kurzem zeitlichem Zusammenhang mit der Radiatio auftreten, Letztere solche ab dem 91. Tag nach Bestrahlungsbeginn. Dies wurde durch die beiden medizinischen Gesellschaften „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) und „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) festgelegt, ebenso wie die Kriterien für die Bewertung von kurz- und langfristigen Therapiefolgen, die sogenannten LENT-SOMA-Kriterien (Late Effects of Normal Tissues - Subjective Objective Management Analytic). Hier werden jedoch Zweittumore nicht berücksichtigt (Pavy, et. al. 1995, Rubin, et. al. 1995, Seegenschmiedt, et. al. 2000). Die Akuttoxizität wird in vier Schweregrade eingeteilt (1=mild...4=stark) (Cox, et. al. 1995). Die Spättoxizitäten werden in Fibrose, Atrophie, Gefäßschäden, Infertilität, Hormonstörungen und Zweitkarzinome eingeteilt. Beispiele hierzu und auch zur Akuttoxizität zeigt folgende Grafik von Barnett:

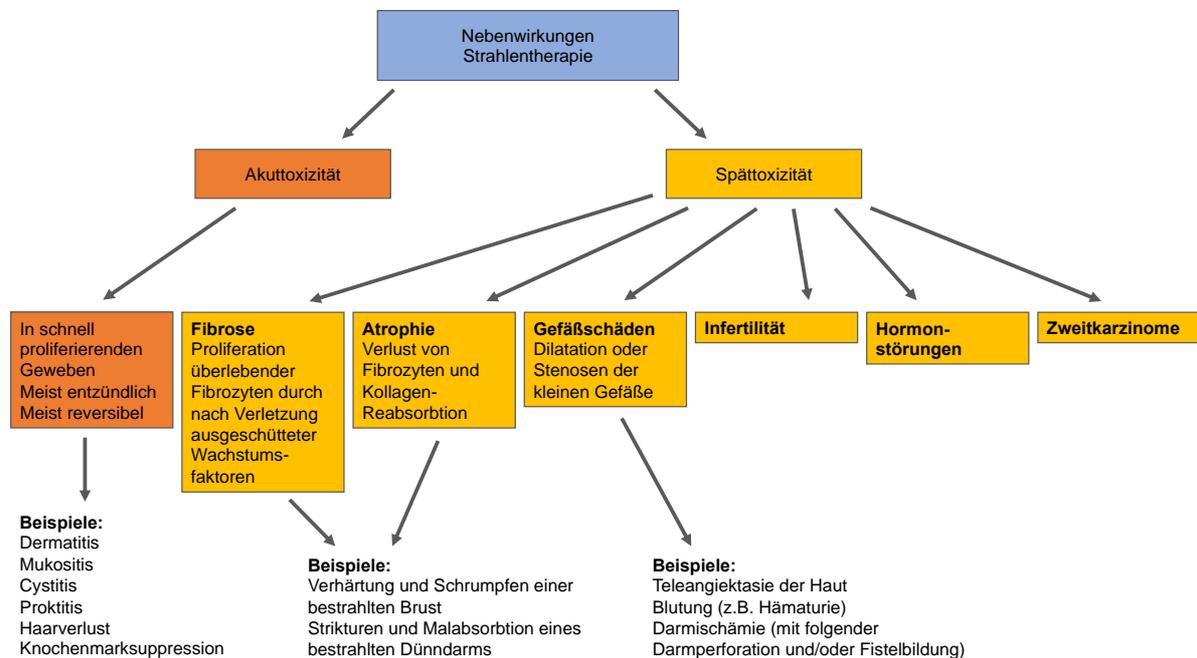


Abbildung 3: Einteilung von Akut- und Spättoxizität (übersetzt nach Barnett, et. al. 2009)

Einleitung

Neben dieser etablierten Definition wurden in einigen Studien auch „spätere“ Spätschäden definiert, so z.B. nach mindestens zwei Jahren neu aufgetretene Bestrahlungsfolgen, klassifiziert nach den o.a. LENT-SOMA-Kriterien (Machtay, et. al. 2008).

1.3.2 Entstehung

Ionisierende Strahlung führt vor allem zu einer Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Veränderungen im Mikromilieu der Zellen durch reaktive Sauerstoffspezies (Travis 2001), in deren Folge es teilweise zur Apoptose kommt. In Geweben mit hohem Zellumsatz (Haut, Schleimhäute etc.) kommt es dann zu einer meist reversiblen Entzündung. Wegen der hohen Teilungsrate geschieht dies in einem kurzen zeitlichen Zusammenhang zur Bestrahlung. In Geweben mit einer langsamen Teilungsrate kommt es ebenfalls zu DNS-Schäden und Veränderungen in der Mikroumgebung. Hier ist der Prozess allerdings nicht durch die Zellteilung, sondern durch Chemokine und inflammatorische, sowie fibrotische Zytokine und dadurch veränderte interzelluläre Interaktion und zelluläre Migration bestimmt. So entsteht eine zeitliche Latenz zwischen Bestrahlung und Auftreten von Schäden wie z.B. Gewebefibrose, -atrophie und Gefäßverletzungen (Bentzen 2006).

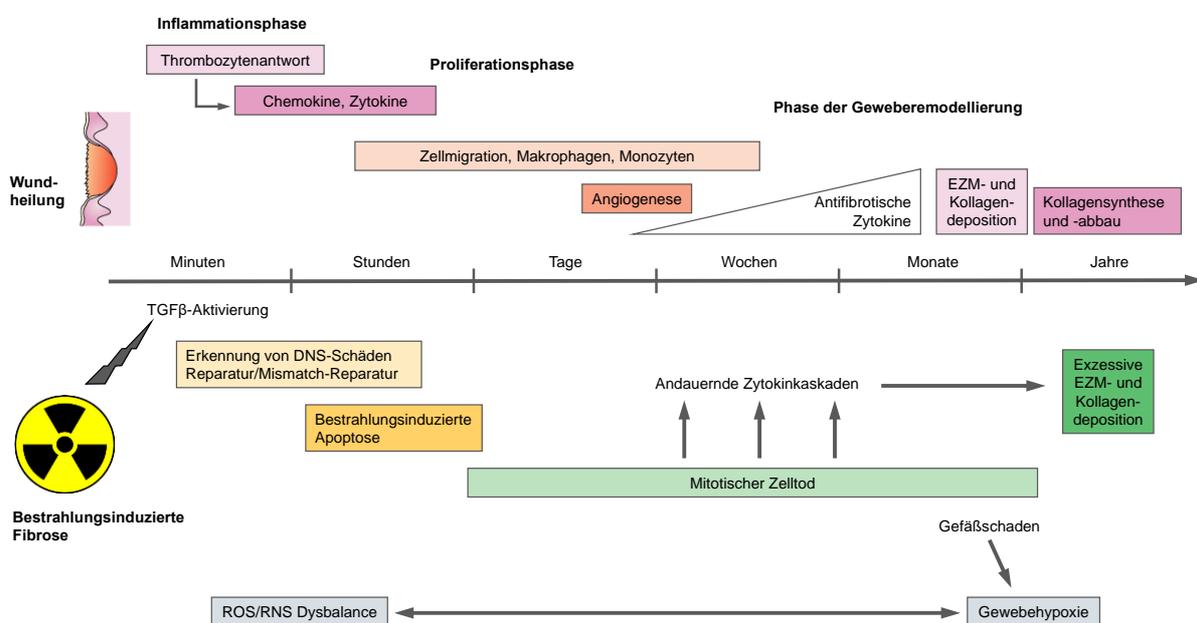


Abbildung 4: Mechanismen und Entstehung der Spättoxizität (EZM: Extrazellulärmatrix; TGF-β: Transforming growth factor β; ROS: Reactive oxygen species; RNS: Reactive nitrogen species (übersetzt nach Bentzen 2006))

Dieser gesamte Prozess verläuft ähnlich zum chronischen Wundheilungsprozess. Nach der initialen Entzündung kommt es durch die beschriebenen Zytokine zu einer Veränderung der Rekrutierung von Fibroblasten und vermehrter Produktion von Extrazellulärmatrix. Zusätzlich zur Entzündung und Fibrosierung kommen noch thrombotische und ischämische Ereignisse hinzu (Straub, et. al. 2015). Allerdings konnte bislang kein Zusammenhang zwischen der Schwere von frühen und späten fibrotischen Schäden gefunden werden (Bourhis, et. al. 2006). Die interindividuell unterschiedliche Reaktion auf die Bestrahlung ist durch unterschiedliche Genotypen in den Genen, die an Erkennung und Reparatur von DNS-Schäden, in entzündlichen Geschehen, Signalwegen, Apoptose und Proliferation beteiligt sind, zu erklären (Barnett, et. al. 2009).

1.3.3 Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von akuten Komplikationen und Spättoxizitäten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich ist die Höhe der (lokalen) Strahlendosis (Johansson, et. al. 2002, Machtay, et. al. 2012). Durch neue Bestrahlungsschemata wie die IMRT konnten Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionellen Bestrahlungsplänen reduziert werden (Givens, et. al. 2009), da hier benachbarte Strukturen geschützt werden (Lazarus 2009). Die Aufteilung der Gesamtstrahlendosis auf mehrere einzelne Bestrahlungen geringerer Dosis und zweimal tägliche Bestrahlung (Hyperfraktionierung) verbessert die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben ohne Erhöhung der Spättoxizität. Andere Therapieansätze mittels Applizierung höherer Strahlendosen in kürzerer Zeit (Akzeleration, kontinuierlich oder gesplittet), führen zu kürzerem Überleben und mehr Spättoxizitäten (Al-Saleh, et. al. 2011, Beitler, et. al. 2014).

Weitere Risikofaktoren für akute Komplikationen sind weibliches Geschlecht, niedriger Karnofsky-Index, hoher Body-Mass-Index (BMI) und ein hohes TNM-Stadium (Meyer, et. al. 2012). Risikofaktoren für Spättoxizitäten sind hohes Alter, hohes T-Stadium, Tumoren im Bereich des Larynx und Hypopharynx, weibliches Geschlecht und Gewichtsverlust während der Strahlentherapie (Machtay, et. al. 2008, Meyer, et. al. 2012). Auch bestehen genetische und ethnische Faktoren, die das Risiko für das Auftreten von Spätschäden beeinflussen. Dies erscheint vor dem Hintergrund des Zusammenhangs zwischen Wundheilung und Spättoxizität plausibel (Alam, et. al. 2015).

Der Einfluss des Rauchens auf akute und späte Komplikationen wird immer wieder postuliert, konnte jedoch nur in einer älteren Studie gezeigt werden (Porock, et. al. 2004). Neuere Studien konnten diesen Zusammenhang, weder für akute, noch für späte Toxizität bestätigen (Meyer, et. al. 2012, Szeszko, et. al. 2015). Der hierfür am häufigsten zum Vergleich herangezogene Parameter war die Mukositis.

1.3.4 Carotisstenose

Die bekannteste und am besten untersuchte, im späteren Verlauf auftretende Bestrahlungsfolge im Kopf-Hals-Bereich ist die radiogene Carotisstenose. Sie ist bei Patienten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich häufig (Abayomi 2004, Cheng, et. al. 1999, Li, et. al. 2010) und es wird eine de novo Carotisstenose von einer (aggravierten) Progression bereits vorbestehender Carotisstenosen unterschieden (Cheng, et. al. 2004, Greco, et. al. 2012). Hier spielt, wie auch bei nicht radiogenen Carotisstenosen, eine genetische Prädisposition eine Rolle (Yuan, et. al. 2015).

Die radiogene Carotisstenose unterscheidet sich von der klassischen Atherosklerose im histopathologischen Befund und es wird auch eine andere Pathogenese postuliert (Thalhammer, et. al. 2015). So sind radiogene Carotisstenosen diffuser verteilt, führen zu einer stärkeren Lumeneinengung, einer größeren Intima-Media-Dicke und zeigen auch sonographisch eine andere Morphologie (Gujral, et. al. 2014, Lam, et. al. 2002). Die Inzidenz einer signifikanten Carotisstenose nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich liegt zwischen 30-50 % und die Risikofaktoren für die Entstehung sind – ähnlich wie bei der Atherosklerose – arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen/Nikotinkonsum, Adipositas (Abayomi 2004) und Alter (Chang, et. al. 2009). Es besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen erhöhten Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Leveln im Blut und dem Risiko für eine strahleninduzierte Atherosklerose (Pereira, et. al. 2014). So hilft eine Statintherapie während und nach der Bestrahlung Carotisstenosen zu verhindern, da bestrahlte Blutgefäße anfälliger für eine Plaquebildung sind. Nach dieser Hypothese könnte eine Statintherapie auch bei normwertigen LDL-Levels protektiv wirken (Paraskevas, et. al. 2009). Umgekehrt ist jedoch die Bestrahlung nur ein lokaler Risikofaktor im bestrahlten Gebiet und führt nicht zu einer generalisierten Arteriosklerose bzw. arteriellen Stenosen in anderen Körperregionen (Pereira, et. al. 2014).

In der Folge bestrahlungsinduzierter Carotisstenosen kommt es häufiger zu Schlaganfällen, als bei nicht bestrahlten Patienten (Gujral, et. al. 2014, Lee, et. al. 2011, Li, et. al. 2010). Durch neue Bestrahlungstechniken wie die IMRT können die

Carotiden ausgespart werden und somit die lokale Strahlendosis auf diese reduziert werden (Bahl, et. al. 2012, Vitolo, et. al. 2009). Es sind Einzelfälle von (Pseudo-) Aneurysmata der Carotiden beschrieben, jedoch meist nach deutlich höheren Strahlendosen als üblich (Hanakita, et. al. 2011, Tamura, et. al. 2013). Aufgrund dieser Erkenntnisse gibt es Empfehlungen, bereits bestehende, schwere und ausgedehnte Carotisstenosen nach Bestrahlung duplexsonographisch zu kontrollieren (Thalhammer, et. al. 2015). Ein regelhaftes Screening aller im Kopf-Hals-Bereich bestrahlten Patienten auf Carotisstenosen wird zum heutigen Zeitpunkt nicht durchgeführt. Die Therapie der strahleninduzierten Carotisstenose erfolgt – analog zur „klassischen“ atherosklerotischen Form – mittels Thrombendarteriektomie oder interventioneller Stentimplantation (Abayomi 2004).

1.3.5 Dysphagie und Xerostomie

Eine weitere häufige Spätkomplikation durch die Bestrahlung ist die Dysphagie. So ist unter allen Dysphagiepatienten die Bestrahlung im Bereich der am Schlucken beteiligten Strukturen, nach der Refluxerkrankung, die zweithäufigste Dysphagie-ursache (Hoy, et. al. 2013). Allerdings ist es häufig aufgrund der Tumorlokalisierung und häufig auch vorgenommenen Operation schwierig, zwischen tumorbedingter, operationsbedingter und strahleninduzierter Dysphagie zu unterscheiden. So leiden insgesamt etwa 30-50 % der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren an einer Dysphagie (Chen, et. al. 2010, Shune, et. al. 2012), bei hypopharyngealen Tumoren ist diese meist noch deutlicher ausgeprägt (Lee, et. al. 2006).

Analog zu den anderen Spättoxizitäten korreliert die mittlere Strahlendosis auf die am Schluckvorgang beteiligten Muskeln mit der Ausprägung bzw. Häufigkeit einer Dysphagie (Deantonio, et. al. 2013, Duprez, et. al. 2013, Machtay, et. al. 2012). Deshalb sollte das Ziel jeder Bestrahlung, soweit durchführbar, eine möglichst geringe Larynxdosis (< 20 Gy) sein (Langendijk, et. al. 2009, Vainshtein, et. al. 2014). Die Dysphagie ist, vor allem bei schweren Formen (keine orale Nahrungsaufnahme mehr möglich), mit einem kürzeren Überleben und Gewichtsverlust assoziiert (Chen, et. al. 2010, Lango, et. al. 2014, Shune, et. al. 2012). Bei rund einem Fünftel der Patienten besteht eine symptomatische, obere Ösophagusstriktur oder -stenose als Ursache der Dysphagie (Lee, et. al. 2006). Zur besseren Erfassung der postradiogenen Dysphagie wurden bereits Scoringsysteme zur Vorhersage der Dysphagie entwickelt (Langendijk, et. al. 2009) und zur Verbesserung des Schluckens wird nach der Bestrahlung ein Schluck- und Stimmtraining empfohlen (Lazarus 2009). Allerdings ist die bestrahlungs-

induzierte Dysphagie auch fünf Jahre nach Bestrahlung noch eine schwerwiegende Komplikation, sodass viele (abhängig von Lokalisation und Tumorstadium bis zu zwei Drittel) Patienten auf eine Gastrostomiesonde angewiesen sind (Hutcheson, et. al. 2012).

Bei nicht laryngektomierten Patienten stellen Aspirationen ein mit der Dysphagie assoziiertes Problem dar und treten hier durch die Bestrahlung in fast der Hälfte der Fälle auf (Campbell, et. al. 2004). Laryngektomierte Patienten sind vor diesem Problem geschützt, da Respirations- und Digestionstrakt operativ voneinander getrennt sind. Nur bei Vorhandensein einer Sprechprothese als Verbindung zwischen Speise- und Luftröhre und Undichtigkeit bzw. Insuffizienz dieser bzw. ihres Lagers kann es zu Aspirationen kommen.

Einen die Dysphagie aggravierenden Faktor stellt die strahleninduzierte Xerostomie dar. Abhängig von der Strahlendosis ist die Speichelproduktion reduziert, so führt eine Organdosis von 25-27 Gy oder mehr auf beide *Glandulae parotides* zu einer dauerhaft verminderten Speichelproduktion. Bei

niedrigeren Dosen auf beide oder einer maximalen Organdosis von 20 Gy auf eine *Glandula parotis* besteht eine ausreichende Speichelproduktion sowie Reversibilität einer eventuell vorübergehenden Xerostomie (Deasy, et. al. 2010, Eisbruch, et. al. 1999).

Anhand sonographischer Veränderungen an der *Glandula parotis* kann das Ausmaß der Xerostomie abgeschätzt werden (Yang, et. al. 2014, Yang, et. al. 2012).

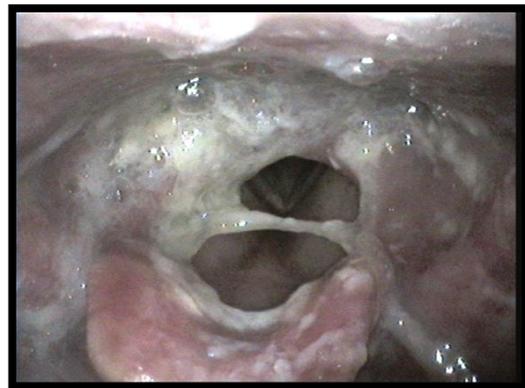


Abbildung 5: Zäher Schleim in Hypopharynx und Larynx bei Xerostomie (Bild aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar)

Die neuen Bestrahlungstechniken, vor allem die IMRT, führen durch die gezieltere Strahlenbündelung und weniger Dosis auf die Speicheldrüsen zu einem im Vergleich zu konventionellen Bestrahlungsplänen deutlich reduzierten Xerostomierisiko (Gupta, et. al. 2012).

Durch die verminderte Speichelproduktion kommt es zusätzlich, wie auch schon durch die Bestrahlung direkt, zu deutlich verstärkter Entwicklung von Karies. Weitere strahlenassoziierte Probleme im Bereich der Mundhöhle sind das verminderte Geschmackempfinden, häufige orale Mukositiden und hierdurch verminderter Appetit (Ogama, et. al. 2010, Ruo Redda, et. al. 2006).

1.3.6 Osteoradionekrosen

Nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich kommt es regelhaft zu Osteoradionekrosen. Diese treten bei bis zu einem Viertel der Patienten im Mittel nach 14-31 Monaten auf (Raguse, et. al. 2016, Tsai, et. al. 2013). Bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sind diese wahrscheinlich wegen des größeren Anteils von im Bestrahlungsfeld liegenden Knochenstrukturen häufiger.

Risikofaktoren für Osteoradionekrosen sind unter anderem eine schlechte Dentalhygiene, durchgeführte Osteotomie, ein Tumor in Knochennähe und



Abbildung 6: Osteoradionekrose (Bild aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar)

fortgesetzter Alkoholkonsum (Raguse, et. al. 2016). Osteoradionekrosen können auch erst sehr spät, bis zu zehn Jahre nach Bestrahlung auftreten (Morrissey, et. al. 2011), eine hiermit assoziierte Problematik ist die strahleninduzierte apikale Parodontitis (Hommez, et. al. 2012).

1.3.7 Schilddrüsenschäden

Bereits ab der sehr geringen Organdosis von 12 Gy kann sich eine hyperperfundierte Thyreoiditis mit einer initial meist Hyper-, im Verlauf häufig Hypothyreose entwickeln (Bakhshandeh, et. al. 2012). Auch wenn nicht supraklavikulär bestrahlt wird (z.B. bei Mammakarzinomen) kann sich eine Hypothyreose ausbilden (Smith, et. al. 2008). Als Grenzdosis zur Vorhersage von Schilddrüsenschäden werden 30 Gy postuliert (Fujiwara, et. al. 2015). Insgesamt sind Schilddrüsenschäden durch Bestrahlung schon lange bekannt, jedoch in der Literatur unterrepräsentiert und werden im Rahmen der Tumornachsorge nicht regelhaft untersucht (Jereczek-Fossa, et. al. 2004).

1.3.8 Neurologische Schäden

Es ist bekannt, dass eine Bestrahlung des Neurokraniums zu bedeutenden, auch im späteren Verlauf nach der Bestrahlung auftretenden Nebenwirkungen führt (van Dijk, et. al. 2013). So sind nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich neurologische Schäden zu beobachten, die kognitive Funktion verringert sich (auch unter IMRT) (Gan, et. al. 2011, Hsiao, et. al. 2010) und es kann zu strahleninduzierten Temporallappennekrosen (Leung, et. al. 2007) und Optikusneuropathien kommen (Zhao, et. al. 2013).

Abhängig von der Cochleadosis kann nach IMRT ein Tinnitus mit Hörverlust bis hin zur Schwerhörigkeit auftreten (Lee, et. al. 2015).

1.3.9 Bestrahlungsinduzierte Fibrose

Ein weiteres zu beachtendes Problem ist die bestrahlungsinduzierte Fibrose (Radiation induced Fibrosis, RIF). Diese wird durch eine Gefäßrarefizierung, Veränderung von Zytokinmustern, Neuropathie und Atrophie ausgelöst und führt zu Funktionseinbußen in der Hals-beweglichkeit (Straub, et. al. 2015). Auch hier spielt die Höhe der



Abbildung 7: Bestrahlungsinduzierte Fibrose (Bild aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar)

Strahlendosis eine Rolle, zudem kann eine bestrahlungsinduzierte Fibrose sich auch erst fünf Jahre oder später nach Bestrahlung manifestieren (Johansson, et. al. 2002).

1.3.10 Zweittumore

Zweittumore nach Bestrahlung sind häufig, aber die Kausalität zur Bestrahlung ist schwierig nachzuweisen (Cooper, et. al. 1989). Auch werden Zweittumore nicht regelhaft erfasst, so sind sie in den Kriterien für Bestrahlungsfolgen nicht enthalten (Pavy, et. al. 1995).

1.4 Bedeutung der Spättoxizität und Einfluss auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität nach der Therapie einer Krebserkrankung ist neben dem Überleben ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Therapiequalität. Bei Patienten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich konnte gezeigt werden, dass in dieser Patientengruppe die Lebensqualität reduziert ist (Wu, et. al. 2007). Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss der Operation oder Chemotherapie gefunden werden, so gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität nach adjuvanter Bestrahlung und primärer Radiochemotherapie (Nguyen, et. al. 2007). Vor allem die durch die Therapie hervorgerufenen Komplikationen, wie Probleme beim Kauvorgang (Biazevic, et. al. 2010, Speksnijder, et. al. 2011), eine reduzierte Mundöffnung (bei 50% der Patienten) (Weber, et. al. 2010), Dysphagie (Malandraki, et. al. 2013) und Xerostomie (Langendijk, et. al. 2008) sind der Auslöser für die Abnahme in der Lebensqualität (Nguyen, et. al. 2007). Auch eine reduzierte Stimm- und Sprechqualität

Einleitung

beeinflussen die Lebensqualität negativ, jedoch wird dies selten erkannt (Vainshtein, et. al. 2014). Die Komplikationen hängen auch untereinander zusammen, so sind Schluckprobleme mit Aspirationen und Gewichtsverlust assoziiert (Lango, et. al. 2014) und vermindern so in Kombination die Lebensqualität (Campbell, et. al. 2004). Insgesamt sind die Lebensqualität negativ beeinflussende Risikofaktoren, abnehmend nach Schweregrad: Notwendigkeit einer Ernährungssonde, Multimorbidität, Tracheotomie, Chemotherapie, Laryngektomie, Neck Dissection und Bestrahlung (Terrell, et. al. 2004).

Bereits von anderen Tumorerkrankungen, wie z.B. Lungenkrebs ist außerdem bekannt, dass die gesundheitsassoziierte Lebensqualität einen Einfluss auf das Überleben hat (Ediebah, et. al. 2014). Die physische Leistungsfähigkeit und deren Änderung im Verlauf sind prognostische Parameter für das Überleben, ein Abfall der Lebensqualität ist ein negativer Prädiktor hierfür (Oskam, et. al. 2010). Somit kann die Messung der Lebensqualität helfen das Überleben vorherzusagen (Meyer, et. al. 2009). Auch die psychologische Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren spielt eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität und das Überleben, da diese Patienten nach Therapie eine erhöhte Suizidrate aufweisen, welche mit der Schwere der Ausprägung der Erkrankung korreliert (Zeller 2006).

2 Problemstellung/Zielsetzung

Da die Spättoxizität ein fortlaufender und dynamischer Prozess ist, können Erstmanifestationen postradiogener Spätschäden lebenslang auftreten. Aktuell endet die reguläre Tumornachsorge bei Kopf-Hals-Tumorpatienten nach fünf Jahren. Komplikationen aufgrund einer vorausgegangenen primären oder adjuvanten Radio-(Chemo-)Therapie können jedoch auch weit über diesen Zeitraum hinaus auftreten und sowohl das Wohlbefinden als auch die Morbidität der Patienten stark beeinflussen. Diese nach Ablauf der regulären Nachsorge von fünf Jahren auftretenden Komplikationen im Rahmen von bestrahlungsassoziierten Spättoxizitäten wurden bislang nicht untersucht. Das Ziel der Arbeit bestand darin, das Auftreten solcher neuen Spätschäden oberhalb der 5-Jahres-Nachsorgegrenze bei langzeitüberlebenden Tumorpatienten zu analysieren, um die Bedeutung einer lebenslangen Tumornachsorge zu evaluieren. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse von Patienten nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich mit Fokus auf verschiedene radiogen bedingte Spätschäden durchgeführt.

Durch eine frühe Erkennung von Komplikationen aufgrund der Spättoxizität, auch sehr lange nach der Behandlung des initialen Tumors, könnten Komorbiditäten verhindert oder reduziert und dadurch die Lebensqualität deutlich verbessert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

Zur Selektion aller Patienten, die wegen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden, wurde zunächst im Klinikinformationssystem SAP® (SAP® ERP 6.0, IS-H, SAP SE Walldorf, Deutschland) nach folgenden Codes in der zehnten Ausgabe der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) gesucht:

- C00.-: Bösartige Neubildung der Lippe
- C01: Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.-: Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.-: Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.-: Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.-: Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.-: Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C09.-: Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.-: Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C12.-: Bösartige Neubildung des *Recessus piriformis*
- C13.-: Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.-: Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C32.-: Bösartige Neubildung des Larynx
- C80.-: Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation
(entspricht einem „Cancer of unknown primary“ (CUP))

Es wurde der Zeitraum 1990-2010 berücksichtigt, damit ein Follow-Up (FU) über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach Diagnosestellung möglich war.

Für die Patienten mit einer der o.a. Diagnosen wurden nun ebenfalls im SAP folgende Informationen herausgesucht und mittels einer Tabelle in Microsoft® Excel für Mac Version 15.33 (2017, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) festgehalten:

Material und Methoden

- Vor- und Nachname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Tumorart und -lokalisation
- Operationsdatum, wenn operiert
- Datum des Beginns der Chemotherapie, wenn durchgeführt
- Datum des Beginns der Strahlentherapie, wenn durchgeführt
- Bei Durchführung einer Strahlentherapie: Strahlendosis und Bestrahlungsmuster
- TNM-Stadium und Grading des Tumors
- Ggf. Todesdatum
- Datum des letzten Follow-Ups
- Risikofaktoren Rauchen und Alkohol (qualitativ)

Im Folgenden wurden folgende Einschlusskriterien anhand dieser Liste ein erstes Mal überprüft:

- Tumorart: Plattenepithelkarzinom
- Tumorlokalisation: Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle und CUP mit Lymphknotenmetastasen im Lymphabflussgebiet des Kopf-Hals-Bereichs (s.o.)
- Überleben länger als fünf Jahre nach Diagnosestellung

Alle Patienten, welche mindestens eines dieser Kriterien nicht erfüllten, wurden nicht eingeschlossen. War ein Überleben länger als fünf Jahre alleine aufgrund eines fehlenden Follow-Up's nicht überprüfbar, blieben die Patienten vorerst in der Liste.

Von diesen nun selektierten Patienten wurden alle weiteren Dokumentationen im SAP®, auch die von anderen Fachabteilungen, systematisch nach folgenden Spätfolgen mit Erstauftreten später als fünf Jahre nach Diagnosestellung durchsucht:

- Carotisstenose
- Carotisveränderung
- Zweitkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (weiterer Kopf-Hals-Tumor, inklusive „Nicht-Plattenepithelkarzinome“)
- Ösophagusstenose
- Osteoradionekrose
- Stimmprothesenlagerinsuffizienz
- Dysphagie

- Sonstige Auffälligkeiten im Kopf-Hals-Bereich (Accessoriussyndrom, Sinusvenenthrombose, Cholesteatom im Strahlenfeld)

Im Anschluss daran erfolgte ein erneuter Abgleich der Daten mit den Papierakten der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und bei den bestrahlten Patienten zusätzlich mit den Papierakten der Abteilung für Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Hier wurde in der handschriftlichen Dokumentation der Tumornachsorge und anhand von postalischem Verkehr mit anderen weiterbehandelnden Einrichtungen nach o.a. Spätfolgen gesucht und ggf. der Zeitpunkt des letzten Follow-Up's aktualisiert. War auch hiernach kein Follow-Up von mindestens fünf Jahren zu dokumentieren, wurde der Patient ausgeschlossen.

Nach dieser Datenerfassung wurden die Fälle anonymisiert verschlüsselt und alle Parameter wie Name, Geburtsdatum, Operationsdatum gelöscht.

Die nun vorliegende anonymisierte Patientenliste wurde aufgeteilt. Die Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten hatten wurden in die Gruppe „Bestrahlung“ eingeschlossen, diejenigen, die keine Strahlentherapie erhalten hatten wurden in der Gruppe „Kontrolle“ zusammengefasst.

3.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse erfolgte nach Kodierung der einzelnen Variablen der Datenimport in die Software „*Statistical Package for Social Sciences*“ (IBM® SPSS® Statistics für Mac, Version 24.0.0.0, IBM Inc., Chicago, IL, USA). Hiermit wurden die deskriptiven Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Nach statistischer Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (IMSE) wurde der Zeitpunkt null als fünf Jahre nach Diagnosestellung definiert, das maximale Follow-Up wurde zudem auf zehn Jahre begrenzt und nur bis dahin aufgetretene Spätschäden als Ereignis einbezogen. Grund hierfür war ein mögliches Bias zu vermeiden, da davon ausgegangen werden kann, dass Patienten später als zehn Jahre nach Diagnosestellung die Nachsorge nur noch aufsuchen, wenn sie Beschwerden haben. Mit den nun vorhandenen Daten wurde eine Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten von Spätschäden erstellt, ein Lost-to Follow-Up bzw. Tod wurde zensiert.

Zunächst erfolgte die Berechnung des Einflusses der Bestrahlung auf das Auftreten von Spätschäden überhaupt, hierzu wurden die beiden Gruppen „Bestrahlung“ vs. „Kontrolle“ mittels Log-Rank-Test und Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verglichen. Um das Risiko des Auftretens von Spätschäden durch die Bestrahlung zu berechnen (Hazard Ratio) wurde die Cox-Regression verwendet. Zusätzlich wurde für die einzelnen Spätschäden jeweils der Einfluss der Bestrahlung auf deren Auftreten ermittelt, hierzu wurden ebenfalls der Log-Rank-Test und Chi-Quadrat-Test verwendet.

Anschließend wurden innerhalb der Gruppe der bestrahlten Patienten folgende Parameter mittels Log-Rank-Test auf einen Einfluss bezüglich des Auftretens von bestrahlungsinduzierten Spätschäden mit einem ersten Auftreten später als fünf Jahre nach Diagnosestellung überprüft:

- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Therapie: prim. RTx vs. prim. RCTx vs. adj. RCTx vs. adj. RTx
- Chemotherapie: ja vs. nein
- Operation: ja vs. nein
- Lymphabflusswege (LAW) bestrahlt: ja vs. nein
- Rauchen: ja vs. nein
- Alkohol: ja vs. nein

Außerdem wurden für die gleichen Parameter eine Kreuztabelle erstellt und ein χ^2 -Test (bzw. bei zu kleinen Untergruppen ein Fisher-Test) durchgeführt um Korrelationen zu eruieren. In den Gruppen, in denen eine deutliche Tendenz oder ein signifikanter Einfluss gefunden werden konnte wurde, ebenso wie für den Einfluss des Alters auf das Auftreten von Spätschäden, das Hazard Ratio mittels Cox-Regression ermittelt.

Im Anschluss wurde noch eine Kaplan-Meier-Kurve inklusive Log-Rank-Test, ebenso wie ein χ^2 -Test (bzw. bei zu kleinen Untergruppen und somit einer anzunehmenden Häufigkeit von kleiner fünf ein einseitiger Fisher-Test) und in den Fällen einer deutlichen Tendenz oder eines signifikanten Einflusses das Hazard Ratio mittels Cox-Regression für folgende Parameter erstellt bzw. berechnet:

- LAW bestrahlt vs. Carotisschaden (Carotisveränderung + Carotisstenose)
- LAW bestrahlt vs. Carotisstenose
- Operation vs. Carotisschaden (Carotisveränderung + Carotisstenose)
- Operation vs. Carotisstenose

Die Auswahl der statistischen Tests erfolgte nach Beratung durch das IMSE.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Nach Recherche mit den o.a. ICD-Codes konnten 1143 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, die in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von 1990-2010 behandelt wurden, gefunden werden.

Hiervon erhielten 244 keine Bestrahlung, wegen fehlender Indikation, aufgrund Tumorgroße, -lokalisierung, Metastasierungsgrad oder Ablehnung einer Radiatio. Aus dieser Gruppe verstarben 87 Patienten früher als fünf Jahre nach Diagnosestellung, bei 61 Patienten konnte weder der Tod noch ein Überleben länger als fünf Jahre dokumentiert werden. Letztere wurden in die Gruppe „Lost to Follow-Up“ eingeordnet. Somit bestand die Kontrollgruppe aus 96 Patienten.

Von den bestrahlten 899 Patienten verstarben 428 vor dem Ablauf von fünf Jahren. Weitere 160 Patienten wurden analog zu den nicht bestrahlten Patienten in die Gruppe „Lost to Follow-Up“ eingeordnet. Somit verblieben in der Bestrahlungsgruppe 311 Patienten.

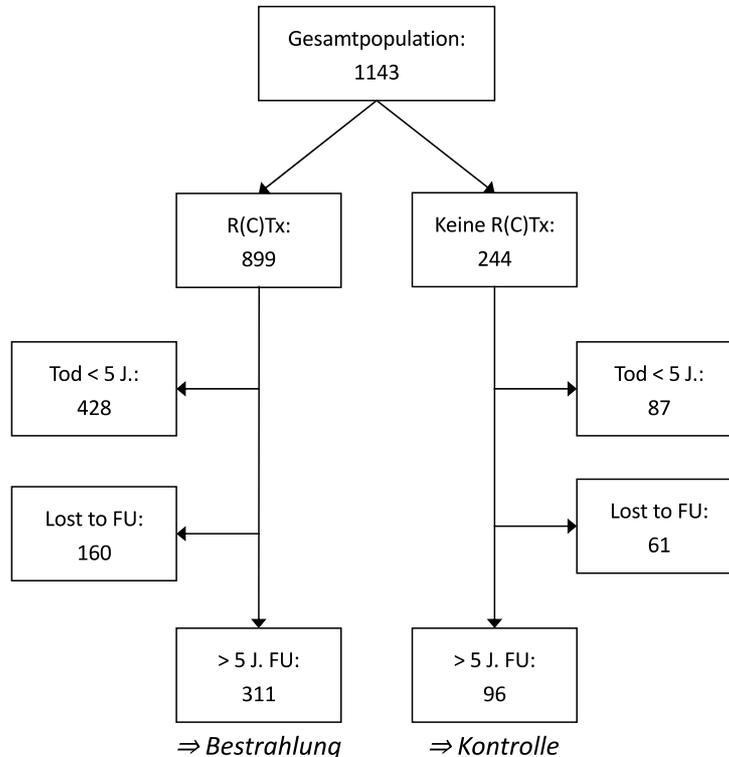


Abbildung 8: Entstehung der Gruppen „Bestrahlung“ und „Kontrolle“

Das Gesamtkollektiv zeigte folgende Baseline-Charakteristika:

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika Teil 1

Kategorie	Merkmal	Bestrahlung		Kontrolle	
		n	%	n	%
Geschlecht	Männlich	239	76,8	77	80,2
	Weiblich	72	23,2	19	19,8
	Gesamt	311	100,0	96	100,0
Tumorlokalisation	Mundhöhle	38	12,2	25	26,0
	Oropharynx	146	46,9	18	18,8
	Hypopharynx	52	16,7	1	1,0
	Larynx	63	20,3	52	54,2
	≥ 2 synchrone Tumore	9	2,9	0	0
	CUP	3	1,0	0	0
	Gesamt	311	100,0	96	100,0
T	1	83	26,7	76	79,1
	2	97	31,2	14	14,6
	3	68	21,9	3	3,1
	4	60	19,2	1	1,0
	n/a	3	1,0	2	2,1
	Gesamt	311	100,0	96	100,0
N	0	105	33,8	73	76,0
	1	56	18,0	3	3,1
	2a	18	5,8	3	3,1
	2b	81	26,0	4	4,2
	2c	35	11,3	1	1,0
	3	8	2,6	0	0
	n/a	8	2,6	12	12,5
	Gesamt	311	100,0	96	100,0
M	0	246	79,1	66	68,8
	1	2	0,6	0	0
	X	51	16,4	28	29,2
	n/a	12	3,9	2	2,1
	Gesamt	311	100,0	96	100,0

Ergebnisse

Kategorie	Merkmal	Bestrahlung		Kontrolle		
		n	%	n	%	
Grading	1	17	5,5	9	9,4	
	2	141	45,3	66	68,8	
	3	144	46,3	20	20,8	
	4	2	0,6	0	0	
	n/a	7	2,3	1	1,0	
	Gesamt	311	100,0	96	100,0	
Stadium (UICC)	I	23	7,4	71	74,0	
	II	40	12,9	11	11,5	
	III	79	25,4	4	4,2	
	IVA	155	49,8	8	8,3	
	IVB	11	3,5	0	0	
	IVC	2	0,6	0	0	
	n/a	1	0,3	2	2,1	
	Gesamt	311	100,0	311	100,0	
Therapie	Keine RTx	0	0,0	96	100,0	
	Prim. RTx	15	4,8	0	0,0	
	Prim. RCTx	58	18,6	0	0,0	
	Adj. RCTx	77	24,8	0	0,0	
	Adj. RTx	161	51,8	0	0,0	
	Gesamt	311	100,0	96	100,0	
Risikofaktoren	Rauchen	Ja	194	62,4	60	62,5
		Nein	54	17,4	3	3,1
		n/a	63	20,3	33	34,4
		Gesamt	311	100,0	96	100,0
	Alkohol	Ja	134	43,1	31	33,3
		Nein	114	36,7	32	32,3
		n/a	63	20,3	33	34,4
Gesamt		311	100,0	96	100,0	

Ergebnisse

Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich, so lag der Anteil männlicher Patienten in der Bestrahlungsgruppe bei 76,8 %, in der Kontrollgruppe lag er bei 80,2 %.

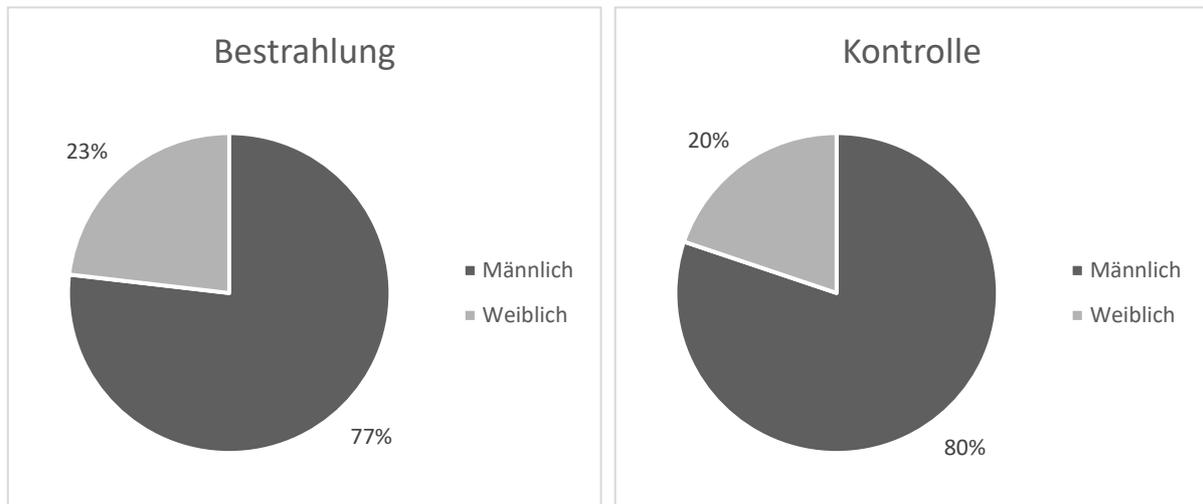


Abbildung 9: Geschlechterverteilung

Bei der Lokalisation der Primärtumore ergaben sich deutliche Unterschiede. Die Bestrahlungsgruppe bestand zum Großteil aus Oropharynx- (46,9 %), gefolgt von Larynx- (20,3 %) und Hypopharynxkarzinomen (16,7%). In der Kontrollgruppe lagen überwiegend Larynx- (54,2 %) und Mundhöhlenkarzinome (26,0 %) vor. 9 Patienten (2,9 %) der Bestrahlungsgruppe hatten zum Diagnosezeitpunkt zwei Tumore im Kopf-Hals-Bereich, bei 3 Patienten (1,0 %), konnte initial kein Tumor gefunden werden (CUP). Solche Patienten fanden sich in der Kontrollgruppe nicht.

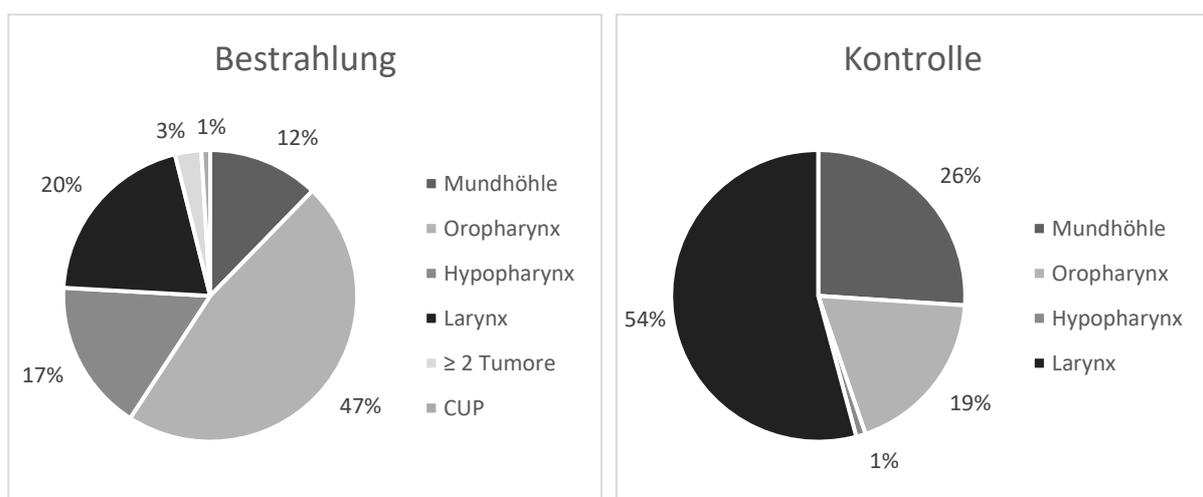


Abbildung 10: Primärlokalisierung der Tumore

Ergebnisse

Die TN(M)-Stadien in der Bestrahlungsgruppe waren deutlich höher. So kamen in der Kontrollgruppe kaum Tumoren mit einem T-Stadium höher als T1 vor, dies traf lediglich auf 18,8 % der Patienten zu. Im Gegensatz dazu war in der Bestrahlungsgruppe der größte Teil der Tumoren (72,3 %) in einem höheren Stadium als T1 eingestuft. Ähnliches galt für die N-Stadien: Hier wurden in der Kontrollgruppe 11,4 % der Tumoren in ein Stadium N1 oder höher eingestuft, in der Bestrahlungsgruppe waren es hingegen 63,7 %.

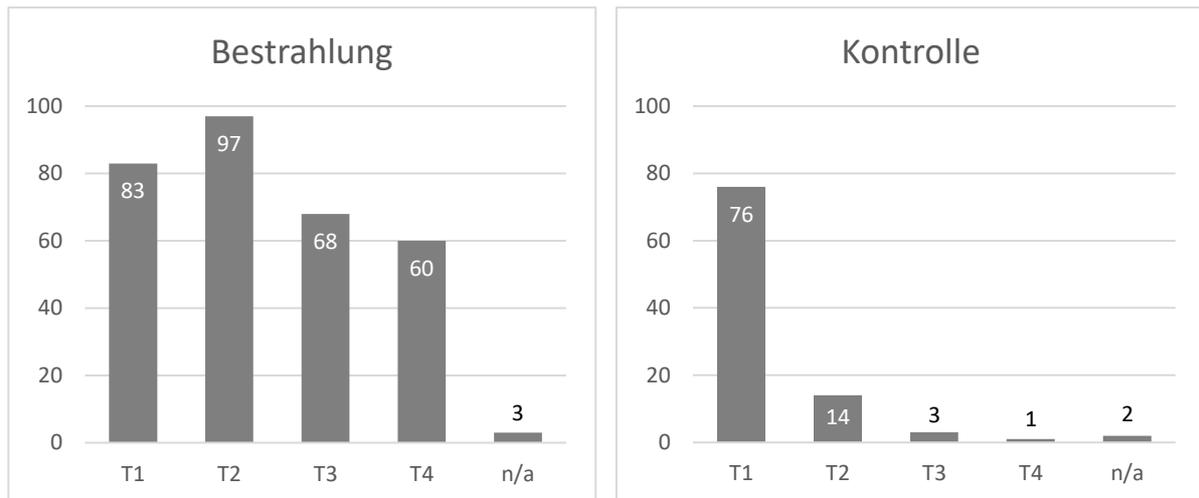


Abbildung 11: Verteilung der T-Stadien

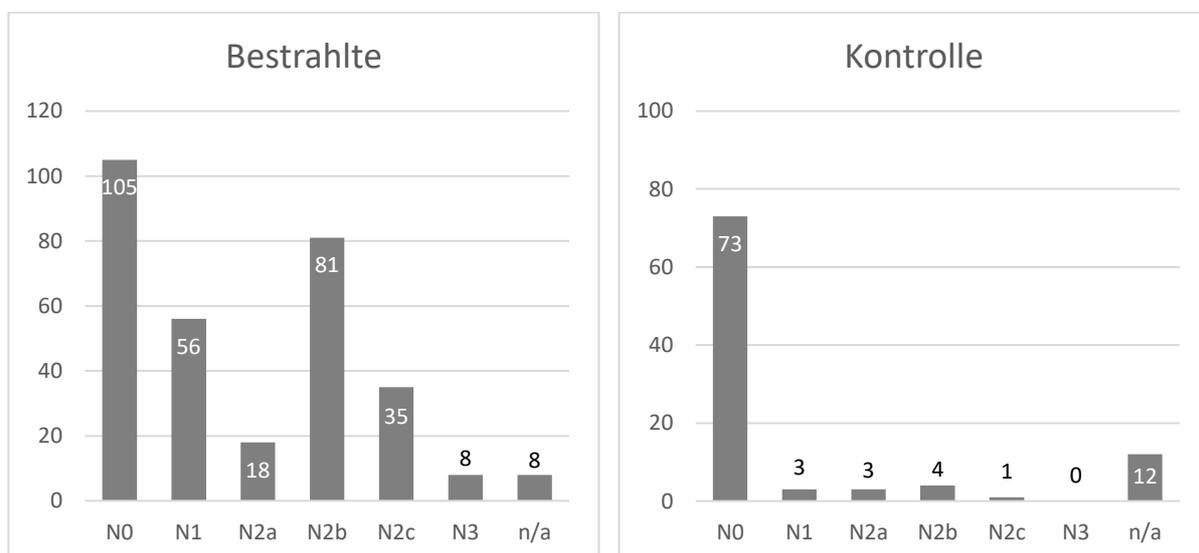


Abbildung 12: Verteilung der N-Stadien

Ergebnisse

Somit ergab sich für die Einstufung in die einzelnen UICC-Stadien folglich ein ähnliches Bild: in der Bestrahlungsgruppe wurde mehr als die Hälfte der Tumoren (54,0 %) in das Stadium IVa oder höher eingestuft. Demgegenüber wurden in der Kontrollgruppe fast $\frac{3}{4}$ der Tumore (74 %) in das UICC-Stadium I eingeteilt.

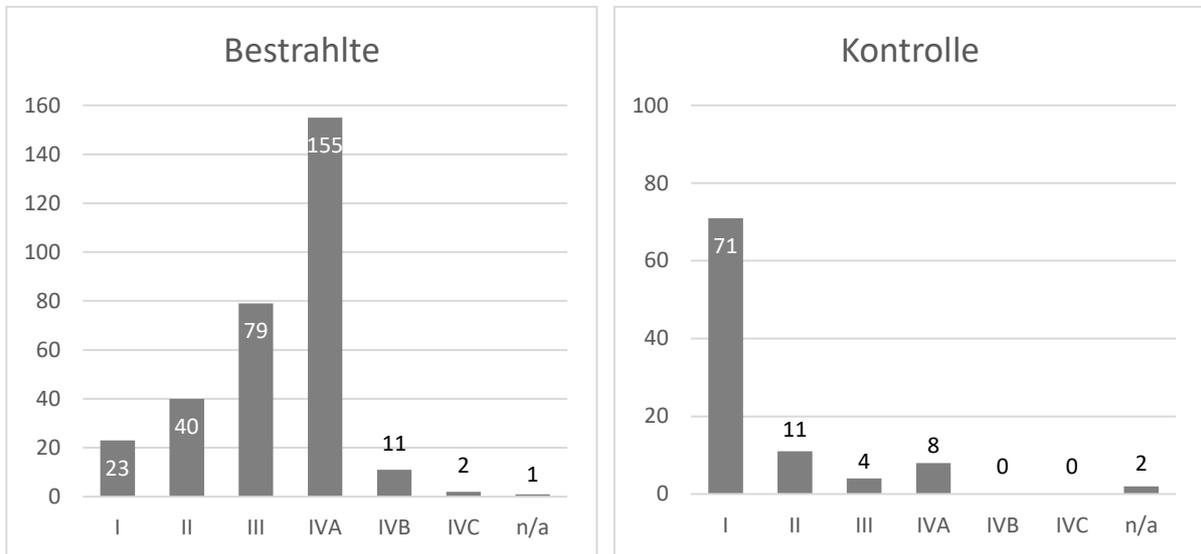


Abbildung 13: Verteilung der UICC-Stadien

Ähnliches wie für die UICC-Stadien galt für das Grading, wobei der Unterschied nicht ganz so stark ausgeprägt war. In der Kontrollgruppe wurden 68,8 % der Tumoren histopathologisch als G2 und 20,8 % der Tumoren als G3 eingestuft. In der Gruppe der bestrahlten Patienten waren es 45,3 % im Grading G2 und 46,3 % in G3.

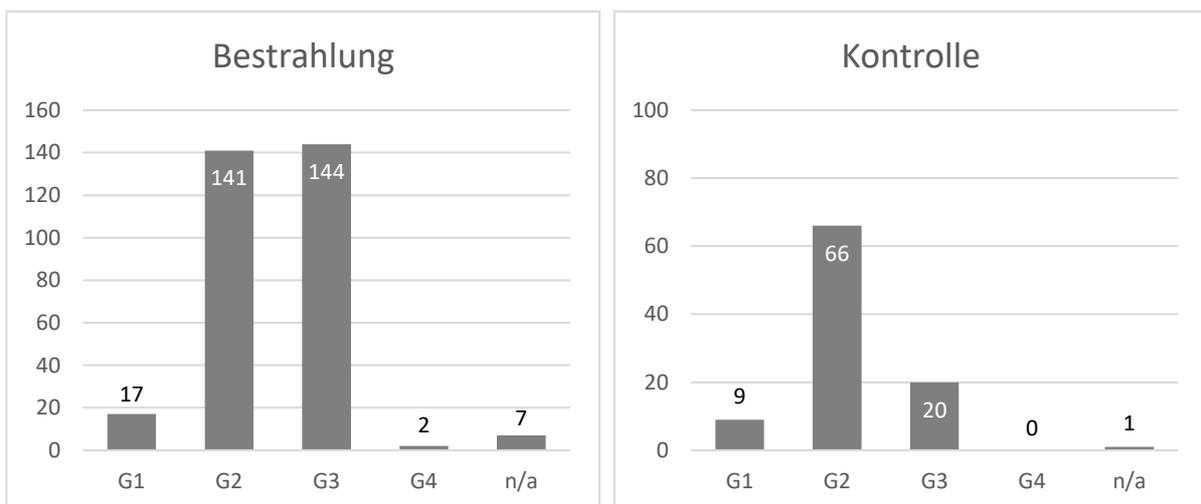


Abbildung 14: Verteilung des Gradings

Ergebnisse

Durch die Einschlusskriterien dieser Arbeit wurden in der Kontrollgruppe keine und in der Bestrahlungsgruppe alle Patienten bestrahlt. Von letzteren 311 Patienten wurden 238 (76,5 %) vorher operiert. Es ist außerdem zu erwähnen, dass in keinem Fall neoadjuvant, also präoperativ, bestrahlt wurde. 135 (43,4 %) Patienten erhielten eine die Radiotherapie begleitende Chemotherapie. Somit verteilen sich die Patienten auf die einzelnen Therapiegruppen wie folgt: 15 (4,8 %) Patienten erhielten eine prim. RTx, 161 (51,8 %) eine adj. RTx. 58 (18,6 %) Patienten erhielten eine prim. RCTx, 77 (24,8 %) eine adj. RCTx.

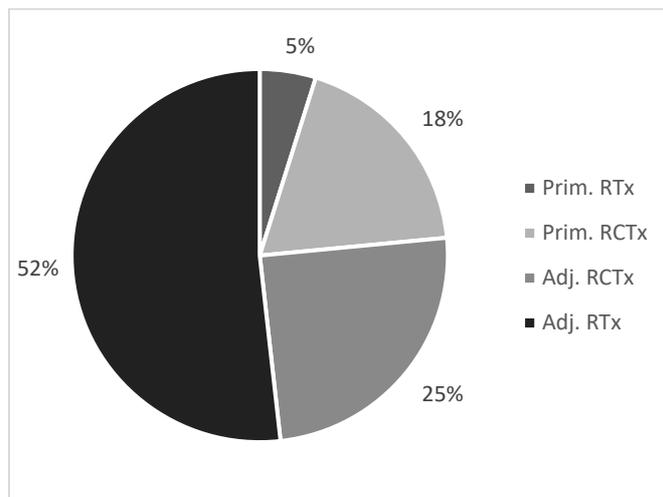


Abbildung 15: Verteilung der einzelnen Therapien in der Bestrahlungsgruppe

Die Risikofaktoren Rauchen und Alkohol konnten nur bei 248 (79,7 %) Patienten in der Bestrahlungsgruppe und bei 63 (65,6 %) der Patienten in der Kontrollgruppe ermittelt werden. Aus den vorliegenden Daten konnte nicht zwischen anhaltendem und systischem Konsum unterschieden werden, ebenso wenig konnte der Konsum quantifiziert werden. Von allen Patienten waren in der Bestrahlungsgruppe 194 (Ex-)Raucher (62,4 % bzw. 78,2 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren), in der Kontrollgruppe waren es 60 (Ex-)Raucher (62,5 % bzw. 95,2 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren). In der Bestrahlungsgruppe hatten 134 (43,1% bzw. 54,0 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren) und in der Kontrollgruppe 31 (32,2 % bzw. 49,2 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren) Patienten zumindest anamnestisch einen erhöhten Alkoholkonsum in ihrem Leben. Nur 30 (9,6 %) der Patienten in der Bestrahlungs- und 2 (2,1 %) der Patienten in der Kontrollgruppe hatten weder Nikotin- noch Alkoholkonsum als Risikofaktor. Auf 110 (35,4 % bzw. 44,4 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren) Patienten in der Bestrahlungs- und auf 30

Ergebnisse

(31,2 % bzw. 47,6 % der Fälle mit dokumentierten Risikofaktoren) trafen beide Risikofaktoren zu.

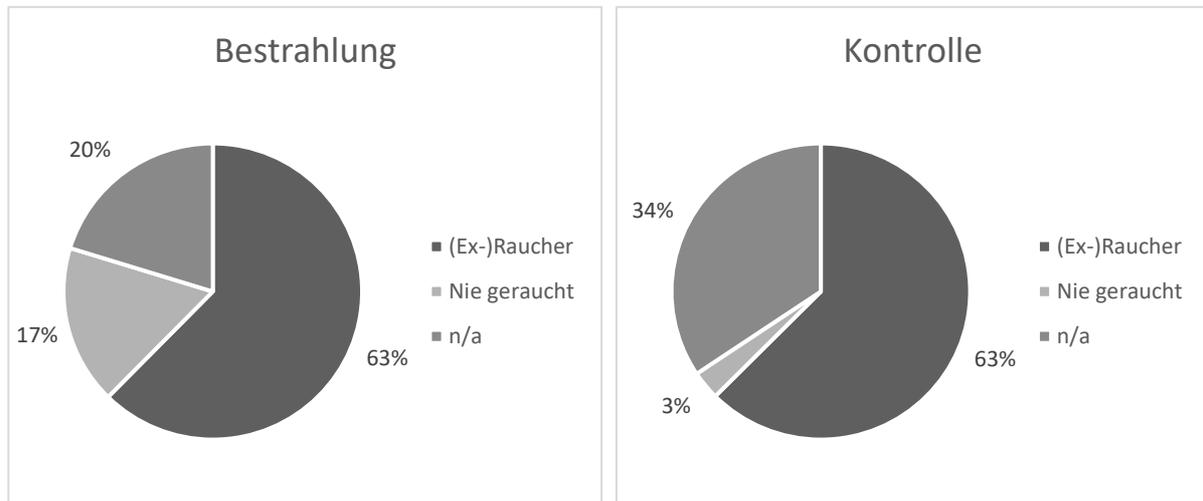


Abbildung 16: Verteilung der Raucher (Anteil an Gesamtkollektiv)

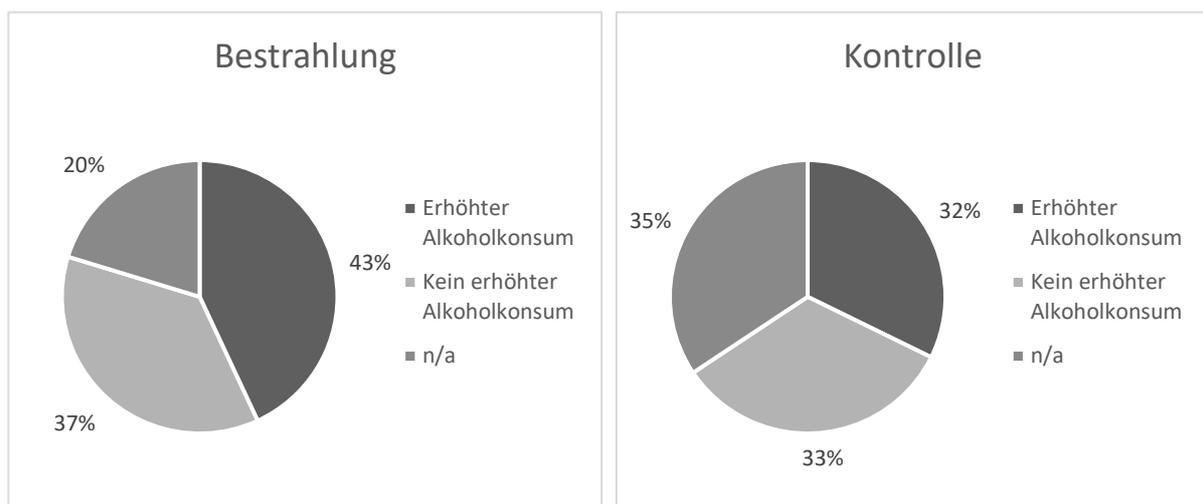


Abbildung 17: Verteilung des Alkoholkonsums (Anteil an Gesamtkollektiv)

Die weiteren Baseline-Charakteristika sahen wie folgt aus:

Tabelle 13: Baseline-Charakteristika Teil 2

Kategorie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter bei Diagnosestellung (J)					
<i>Bestrahlungsgruppe</i>	311	27,8	88,8	57,6	± 9,8
<i>Kontrollgruppe</i>	96	39,0	90,3	62,1	± 10,1
Follow-Up nach Diagnose (J)					
<i>Bestrahlungsgruppe</i>	311	5,1	25,1	8,5	± 2,8
<i>Kontrollgruppe</i>	96	5,1	14,6	8,1	± 2,3
Gesamtstrahlendosis (Gy)	250	34,0	78,0	63,8	± 5,8

Das Alter bei Diagnose lag im Mittel bei 57,6 (Standardabweichung (SD) ± 9,8) Jahren bei den bestrahlten und bei 62,1 (SD ± 10,1) Jahren bei den nicht bestrahlten Patienten. Das mittlere Follow-Up nach Diagnosestellung war in beiden Gruppen ähnlich, es lag in der Bestrahlungsgruppe bei 8,5 (SD ± 2,8) Jahren und in der Kontrollgruppe bei 8,1 (SD ± 2,3) Jahren. Bei den 311 bestrahlten Patienten konnte lediglich bei 250 Patienten (80,4 %) die Gesamtstrahlendosis dokumentiert werden. Unter diesen Patienten lag die mittlere Gesamtstrahlendosis bei 63,8 Gy (SD ± 5,8).

4.2 Überleben und Spätfolgen

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten in der Bestrahlungsgruppe betrug 34,6 % (311/899), in der Kontrollgruppe 39,3 % (96/244). Analog hierzu betrug die 10-Jahres-Überlebensraten in beiden Gruppen jeweils 7,8 % (70/899 und 19/244).

Tabelle 14: Überlebenstabelle

Überleben	Bestrahlung		Kontrolle	
	n	%	n	%
5-Jahre	311	34,6	96	39,3
10-Jahre	70	7,8	19	7,8

Neuaufgetretene Spätschäden mit Erstmanifestation später als fünf Jahre nach Diagnosestellung fanden sich bei 86 der bestrahlten Patienten, was einem Anteil von 27,7 % entspricht. In der Kontrollgruppe waren es dementsprechend 13 Patienten (13,5 %). Nach Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre nach Diagnose waren es analog 72 (23,2 %) in der Bestrahlungsgruppe und 11 (11,4 %) in der Kontrollgruppe.

Tabelle 15: Neuauftretene Spätschäden > 5. Jahre nach Diagnosestellung

	Bestrahlung		Kontrolle	
	n	%	n	%
Gesamt	86	27,7	13	13,5
Follow-Up max. 10 Jahre	72	23,2	11	11,4

Die Spätschäden verteilten sich wie folgt auf die beiden Gruppen, unterschieden in alle jemals dokumentierten Spätschäden und nur die bis zum Ablauf von zehn Jahren nach Diagnosestellung aufgetretenen (= Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre):

Tabelle 16: Verteilung der Spätschäden

	Spätfolge	Bestrahlung		Kontrolle	
		n	%	n	%
Gesamtes Follow-Up	Carotisstenose	21	24,4	1	7,7
	Carotisveränderung	11	12,8	3	23,1
	Zweitkarzinom	15	17,4	7	53,8
	Ösophagusstenose	6	7,0	0	0,0
	Osteoradionekrose	11	12,8	0	0,0
	Stimmprothesenlagerinsuffizienz	11	12,8	0	0,0
	Dysphagie	9	10,5	2	15,4
	Sonstiges	2	2,3	0	0,0
	Gesamt	86	100,0	13	100,0
Follow-Up max. 10 J.	Carotisstenose	16	22,2	1	9,1
	Carotisveränderung	10	13,9	3	27,3
	Zweitkarzinom	8	11,1	5	45,5
	Ösophagusstenose	6	8,3	0	0,0
	Osteoradionekrose	11	15,3	0	0,0
	Stimmprothesenlagerinsuffizienz	10	13,9	0	0,0
	Dysphagie	9	12,5	2	18,2
	Sonstiges	2	2,8	0	0,0
	Gesamt	72	100,0	11	100,0

Ergebnisse

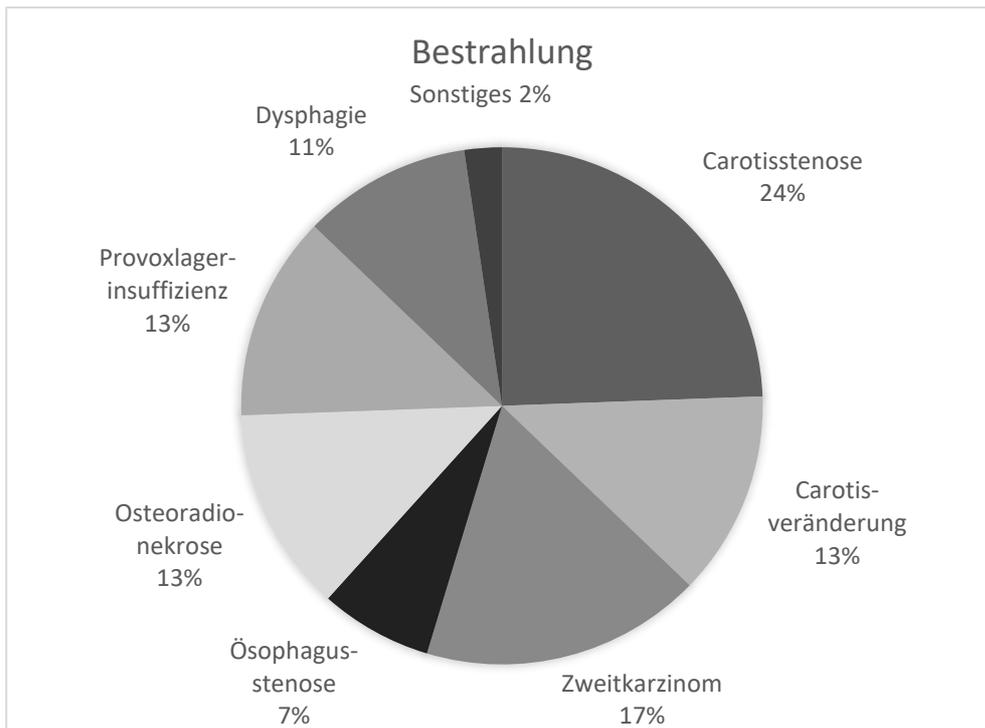


Abbildung 18: Verteilung Spätschäden Bestrahlungsgruppe ohne Begrenzung

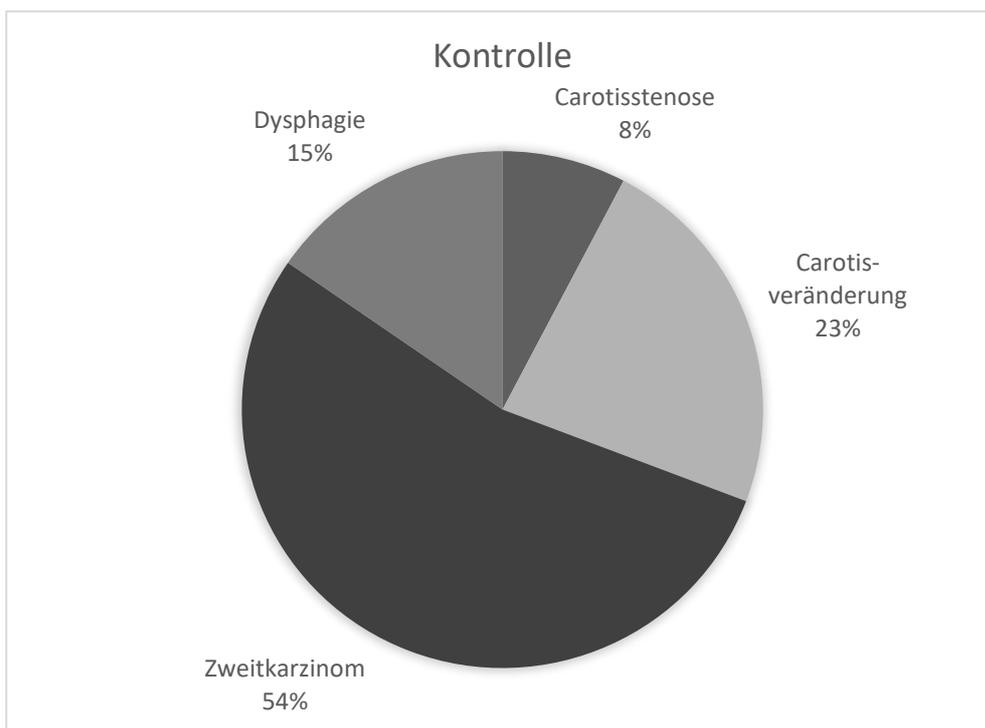


Abbildung 19: Verteilung Spätschäden Kontrollgruppe ohne Begrenzung

Ergebnisse

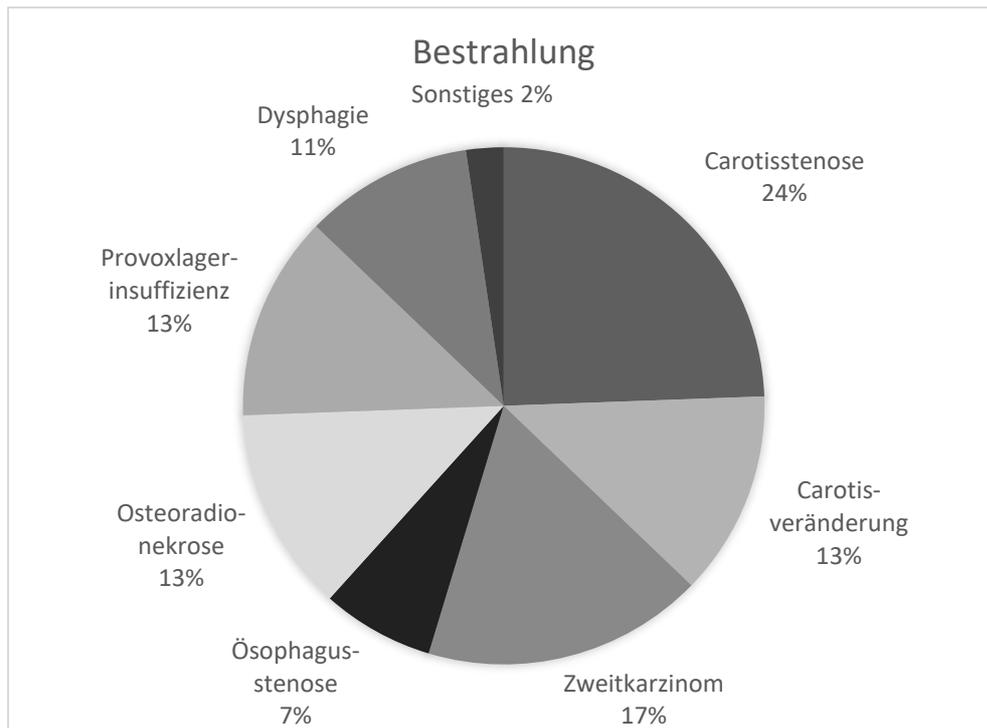


Abbildung 20: Verteilung Spätschäden Bestrahlungsgruppe FU max. 10 J.

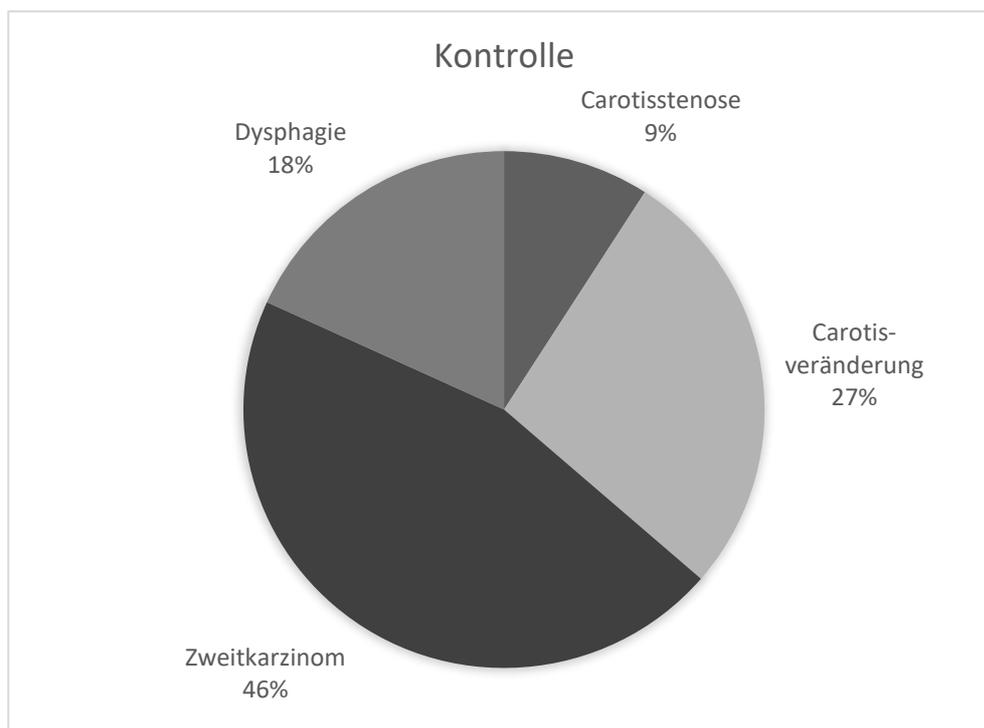


Abbildung 21: Verteilung Spätschäden Kontrollgruppe FU max. 10 J.

Ergebnisse

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Spätschäden betrug ohne Begrenzung des Follow-Ups in der Bestrahlungsgruppe 8,2 (SD \pm 2,9) Jahre, in der Kontrollgruppe waren es 7,9 (SD \pm 1,9) Jahre.

Tabelle 17: Zeit bis Spätfolge ohne Begrenzung

Kategorie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
<i>Zeit bis neue Spätfolge (J)</i>					
<i>Bestrahlungsgruppe</i>	86	5,2	20,8	8,2	\pm 2,9
<i>Kontrollgruppe</i>	13	5,3	11,1	7,9	\pm 1,9

Nach Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre nach Diagnosestellung betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Spätschäden 7,1 (SD \pm 1,3) Jahre in der Bestrahlungsgruppe und 7,3 (SD \pm 1,4) Jahre in der Kontrollgruppe.

Tabelle 18: Zeit bis Spätfolge FU max. 10 J.

Kategorie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
<i>Zeit bis neue Spätfolge (J)</i>					
<i>Bestrahlungsgruppe</i>	72	5,2	9,9	7,1	\pm 1,3
<i>Kontrollgruppe</i>	11	5,3	9,7	7,3	\pm 1,4

4.3 Verschiedene Einflussfaktoren auf die Spätfolgen

4.3.1 Vergleich Bestrahlungs- vs. Kontrollgruppe

In der Gruppe der bestrahlten Patienten kam es signifikant häufiger zu Spätschäden als in der Kontrollgruppe ($p = 0,02$; $\chi^2 (1, N = 407) = 6,18, p = 0,01$).

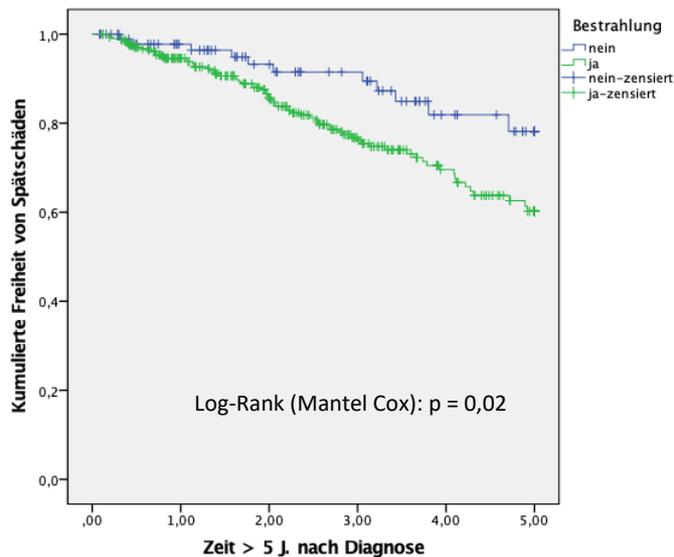


Abbildung 22: Einfluss Bestrahlung auf Spätschäden

Mittels Cox-Regression konnte ein Hazard Ratio von 2,07 (95%-KI 1,10 bis 3,91; $p = 0,03$) berechnet werden, somit verdoppelt (207 %) eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich das Risiko für das erstmalige Auftreten eines Spätschadens später als fünf Jahre nach Diagnose.

Ergebnisse

Zwar kam es in der Gruppe der Bestrahlten häufiger zu Carotisstenosen, jedoch verfehlte dies sowohl im Log-Rank-Test, als auch im Chi-Quadrat-Test knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,09$; $\chi^2(1, N = 407) = 3,09, p = 0,08$).

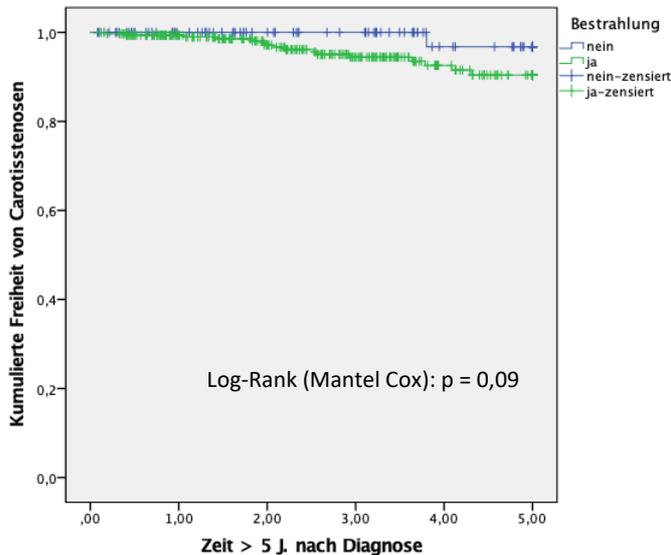


Abbildung 23: Einfluss Bestrahlung auf Carotisstenosen

In der Kontrollgruppe traten prozentual häufiger (7,3 % vs. 4,8 %) Zweitkarzinome im Strahlenfeld auf als in der Bestrahlungsgruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,17$; $\chi^2(1, N = 407) = 1,65, p = 0,20$).

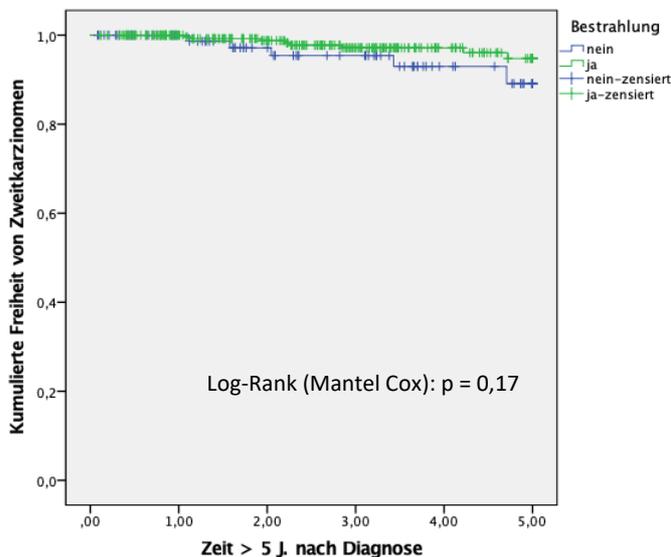


Abbildung 24: Einfluss Bestrahlung auf Zweitkarzinome

Ergebnisse

In der Kontrollgruppe traten keine Ösophagusstenosen auf, jedoch war der Einfluss der Bestrahlung auf das Auftreten dieser nicht signifikant ($p = 0,18$; $\chi^2(1, N = 407) = 1,88$, $p = 0,17$).

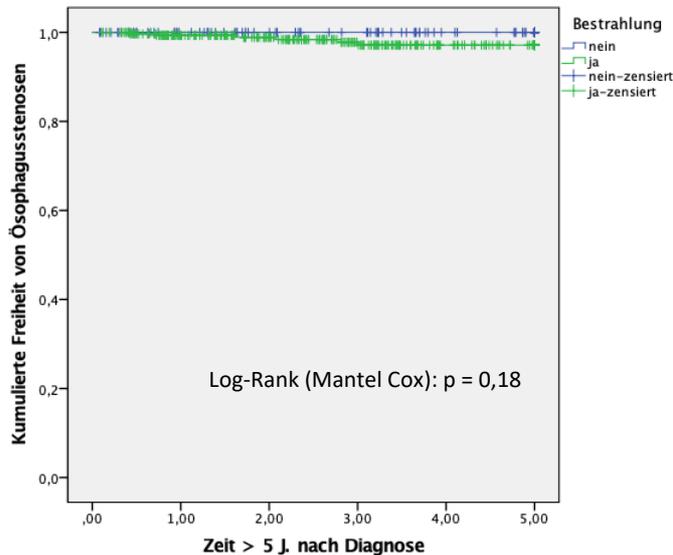


Abbildung 25: Einfluss Bestrahlung auf Ösophagusstenosen

Osteoradionekrosen traten auch lediglich in der Bestrahlungsgruppe auf, der Einfluss der Bestrahlung hierauf verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,07$; $\chi^2(1, N = 407) = 3,49$, $p = 0,06$).

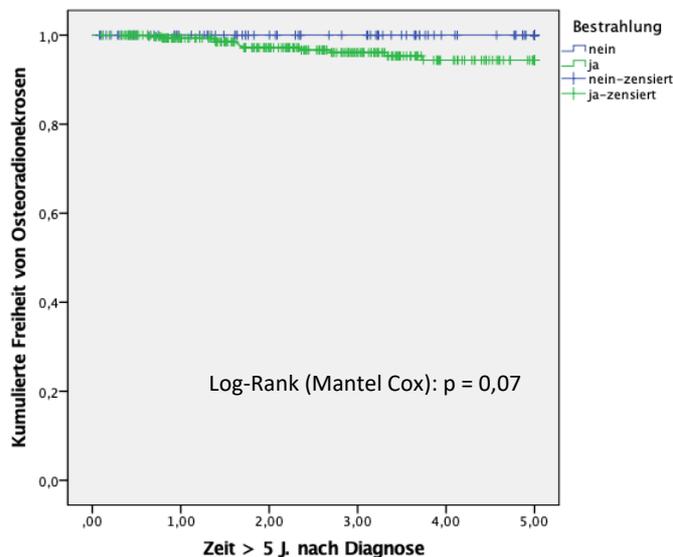


Abbildung 26: Einfluss Bestrahlung auf Osteoradionekrosen

Ergebnisse

Ähnliches gilt für Stimmprothesenlagerinsuffizienzen, diese waren nur in der Bestrahlungsgruppe zu finden, jedoch ohne signifikante Häufung ($p = 0,09$; $\chi^2(1, N = 407) = 3,17, p = 0,08$).

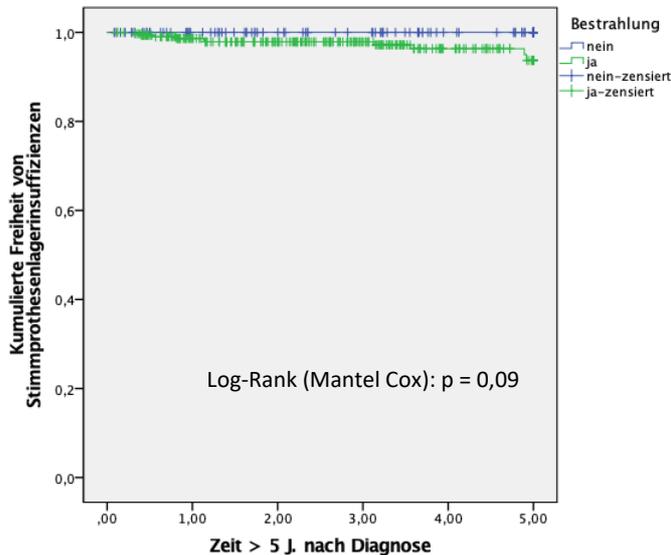


Abbildung 27: Einfluss Bestrahlung auf Stimmprothesenlagerinsuffizienzen

Wie an dem Graphen zu sehen ist eine Dysphagie in beiden Gruppen ähnlich häufig, es zeigt sich kein Hinweis für ein häufigeres Auftreten nach Bestrahlung ($p = 0,73$; $\chi^2(1, N = 407) = 0,18, p = 0,67$).

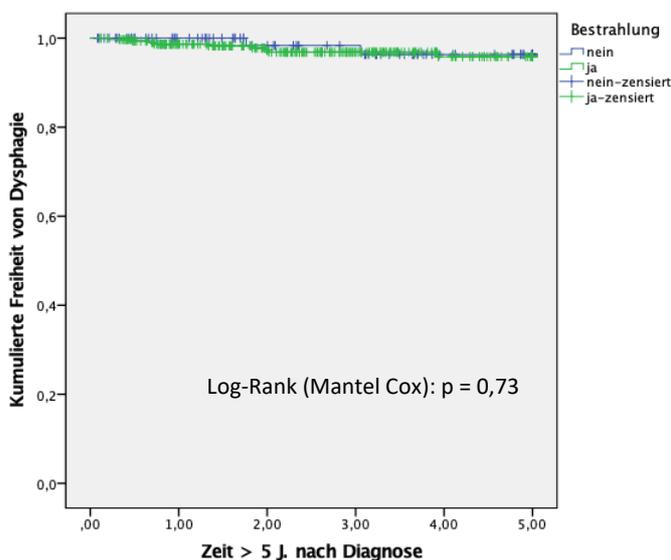


Abbildung 28: Einfluss Bestrahlung auf Dysphagie

4.3.2 Analyse der Risikofaktoren in der Bestrahlungsgruppe

Innerhalb der Bestrahlungsgruppe hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Auftreten von Spätfolgen (Log-Rank: $p = 0,47$; $\chi^2(1, N = 311) = 0,72, p = 0,40$).

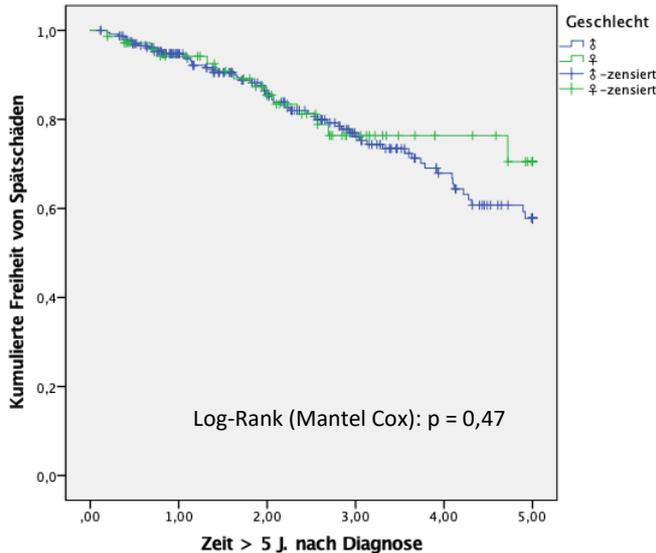


Abbildung 29: Einfluss Geschlecht auf Spätschäden

Auch zwischen den vier Therapiegruppen gab es keinen Unterschied im Auftreten von Spättoxizitäten (Log-Rank: $p = 0,78$). Aufgrund der niedrigen Fallzahl bzw. der drei Freiheitsgrade konnten weder ein Chi-Quadrat- respektive ein Fisher-Test durchgeführt werden bzw. waren beide Tests nicht sinnvoll auswertbar.

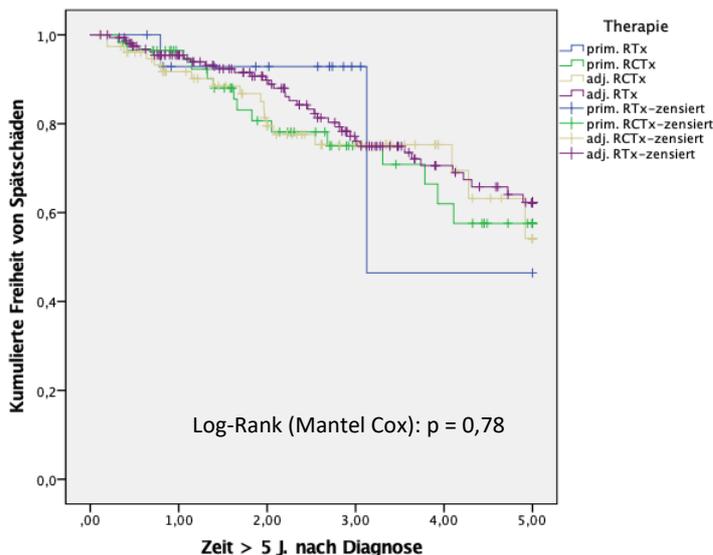


Abbildung 30: Einfluss unterschiedlicher Therapien auf Spätschäden

Ergebnisse

Die Durchführung einer Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf ein gehäuftes Auftreten von Spätschäden (Log-Rank: $p = 0,33$; $\chi^2(1, N = 311) = 0,22$, $p = 0,64$).

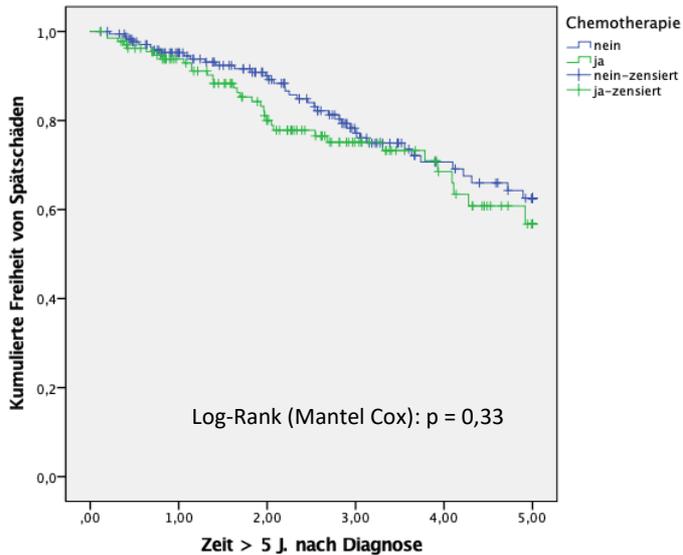


Abbildung 31: Einfluss Chemotherapie auf Spätschäden

Eine Operation hatte ebenso keinen Einfluss auf das Auftreten von Spätschäden (Log-Rank: $p = 0,63$; $\chi^2(1, N = 311) = 0,11$, $p = 0,92$).

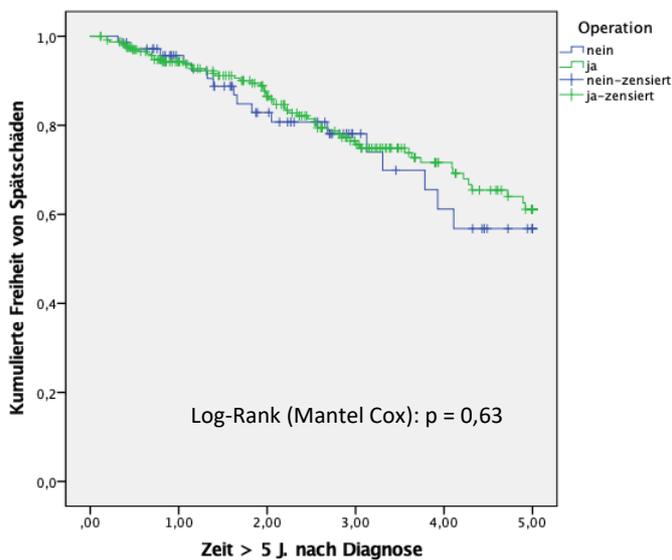


Abbildung 32: Einfluss Operation auf Spätschäden

Ergebnisse

Patienten, deren Lymphabflusswege bestrahlt wurden, hatten signifikant häufiger Spätschäden (Log-Rank: $p = 0,02$; $\chi^2(1, N = 273) = 5,68$, $p = 0,02$). Hier lag das Hazard Ratio bei 7,16 (95%-KI 0,99 bis 51,56; $p = 0,05$), somit besteht ein mehr als 7-fach (716 %) erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spätschäden nach Bestrahlung der Lymphabflusswege.

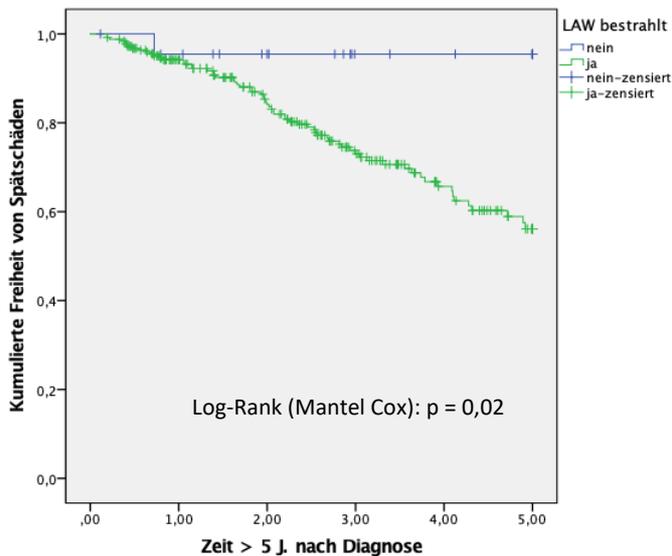


Abbildung 33: Einfluss Bestrahlung der LAW auf Spätschäden

Bezüglich des Nikotin- und Alkoholkonsums ergab sich jeweils kein Einfluss auf das Auftreten von Spättoxizitäten (Rauchen: Log-Rank: $p = 0,77$; $\chi^2(1, N = 248) = 1,21$, $p = 0,27$; Alkohol: Log-Rank: $p = 0,83$; $\chi^2(1, N = 248) = 0,02$, $p = 0,90$).

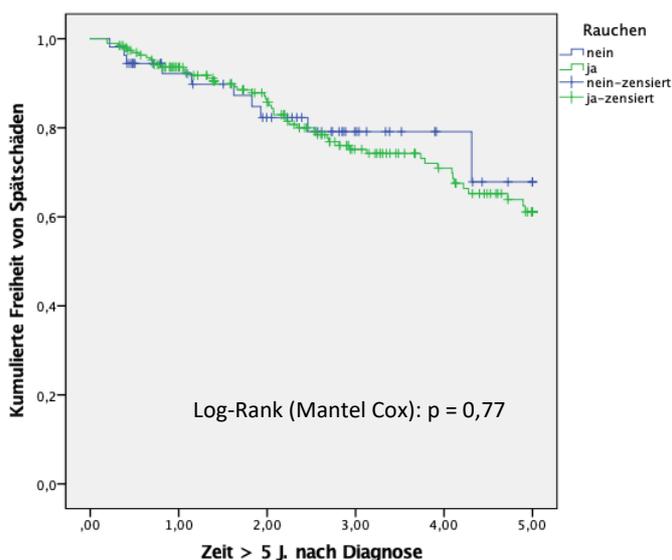


Abbildung 34: Einfluss Rauchen auf Spätschäden

Ergebnisse

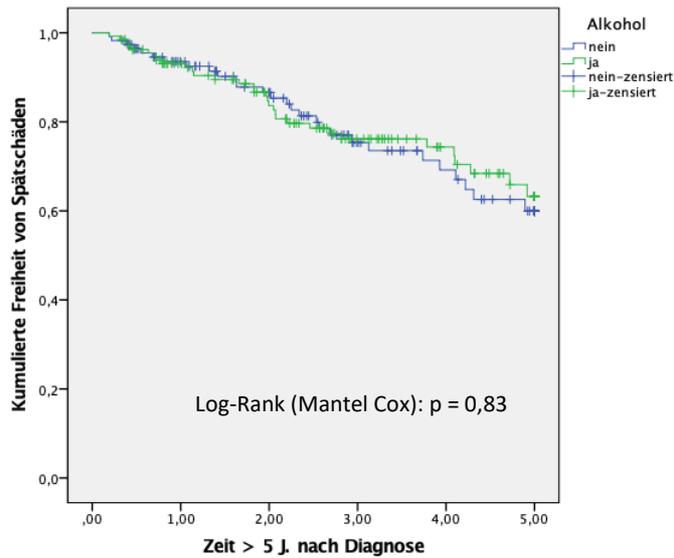


Abbildung 35: Einfluss Alkohol auf Spätschäden

Für das Alter ergab sich mittels Cox-Regression in der Gruppe der bestrahlten Patienten ein Hazard Ratio von 0,010. Hieraus kann für einen Altersunterschied von zehn Jahren ein Hazard Ratio $HR_{10} = \exp(10 \cdot 0,010) = 1,105$ ($p = 0,42$) geschätzt werden. Dies entspricht einer Risikoerhöhung von 10,5 % für das Auftreten eines Spätschadens für einen Altersunterschied von zehn Jahren.

4.3.3 Analyse der Carotisschäden und -stenosen in der Bestrahlungsgruppe

Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege führte zu häufigeren Schäden an den Carotiden (Carotisstenosen und Carotisveränderungen zusammengefasst), dies war jedoch nicht signifikant (Log-Rank: $p = 0,11$; Fisher-Test (einseitig): $p = 0,10$). Diese nicht signifikante Risikoerhöhung ist allerdings mehr als 23-fach (Hazard Ratio 23,31 (95%-KI 0,06 bis 9051,04; $p = 0,30$)). Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege zeigte auch eine Tendenz zur häufigeren Entwicklung von Carotisstenosen, dies war jedoch ebenfalls nicht signifikant (Log-Rank: $p = 0,21$; Fisher-Test (einseitig): $p = 0,24$).

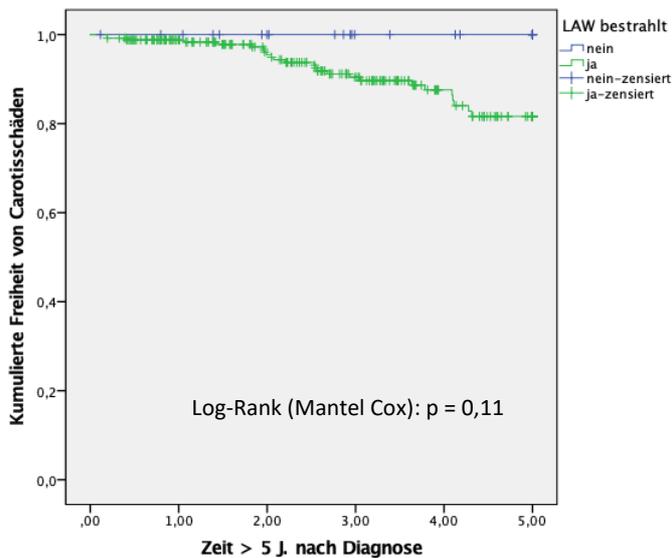


Abbildung 36: LAW bestrahlt vs. Carotisschaden

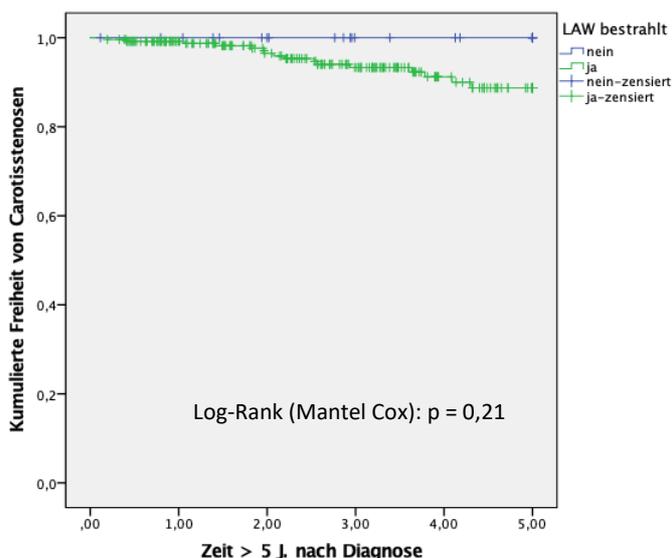


Abbildung 37: LAW bestrahlt vs. Carotisstenose

Ergebnisse

Eine Operation hatte keine Häufung von Carotisschäden (Log-Rank: $p = 0,52$; $\chi^2 (1, N = 311) = 0,96, p = 0,33$) zur Folge. Zwar war die Operation häufiger mit einer Carotisstenose assoziiert, dies verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau (Log-Rank: $p = 0,15$; Fisher-Test (einseitig): $p = 0,08$). Eine Operation stellte innerhalb der Gruppe der bestrahlten Patienten ein (nicht signifikantes) fast 4-faches Risiko (Hazard Ratio 3,95 (95%-KI 0,52 bis 29,97; $p = 0,18$) für das Auftreten einer Carotisstenose dar.

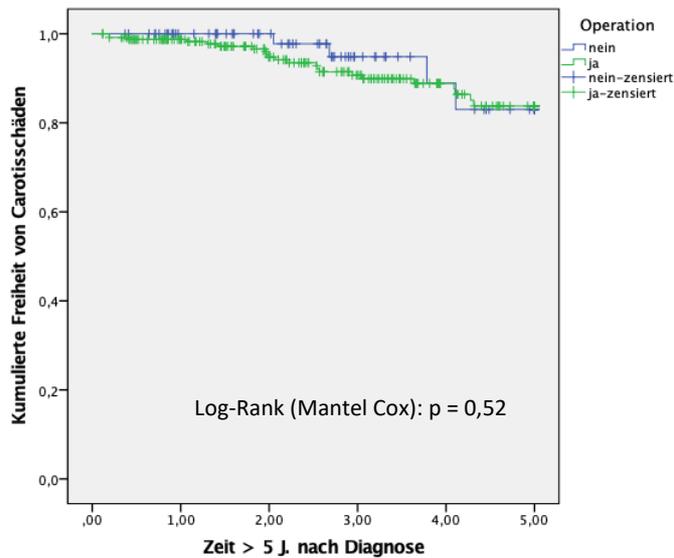


Abbildung 38: OP vs. Carotisschaden

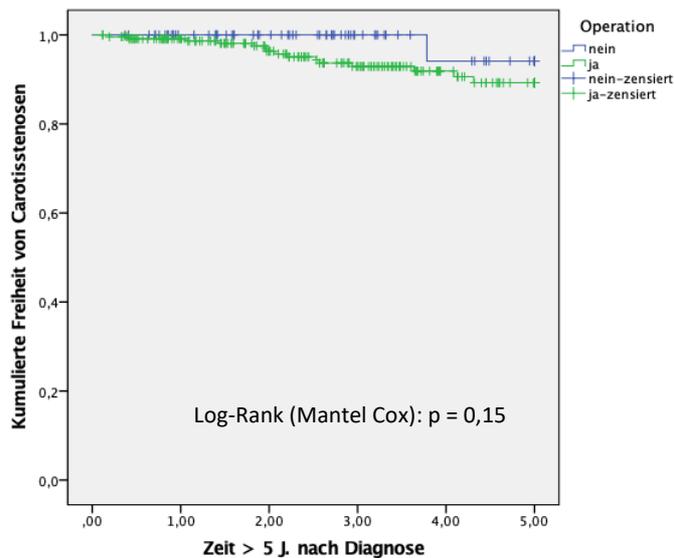


Abbildung 39: OP vs. Carotisstenose

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Die Tumornachsorge von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erfolgt durch Abteilungen der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde aktuell standardmäßig über fünf Jahre, in zunächst mehrmonatigen bis im späteren Verlauf jährlichen Abständen (Wolff K.-D., et. al. 2012). Laut Strahlentherapieverordnung wird für Patienten nach jeglicher Radiatio einer Malignität grundsätzlich eine lebenslange Nachsorge empfohlen (Strahlenschutzkommission 2011).

Das Auftreten von Spätschäden im Zusammenhang mit einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich bei 27,7 % der Patienten in unserem Kollektiv legt nahe, diese Patienten auch über fünf Jahre hinaus nachzusorgen. Unsere Daten zeigen zunächst einmal, dass die Bestrahlung grundsätzlich ein signifikanter Faktor für die Entwicklung von langfristig auftretenden Radiotoxizitäten ist. So traten bei den bestrahlten Patienten mehr als doppelt so häufig (27,7 % vs. 13,5 % bzw. 23,2 % vs. 11,4 % nach Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre) Spätschäden auf. Unter allen bestrahlten Patienten traten Spättoxizitäten wiederum signifikant häufiger nach einer Bestrahlung der Lymphabflusswege im Halsbereich auf. Für die einzelnen Spättoxizitäten konnten lediglich Tendenzen bezüglich einer Bestrahlungsassoziation gefunden werden. Dies liegt wahrscheinlich an den kleinen Untergruppen durch Selektion nach den einzelnen Kriterien.

Bezüglich der Einteilung in die beiden Gruppen der bestrahlten (Bestrahlungsgruppe) und nicht bestrahlten Patienten (Kontrollgruppe) ergaben sich Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Tumorstadien und somit der Schwere der Erkrankung. So waren in der Kontrollgruppe 79,1 % (76/96) der Patienten im Stadium T1, in der Bestrahlungsgruppe waren es nur 26,7 % (83/311). Ebenso war es bei den N-Stadien: In der Kontrollgruppe waren 76,0 % (73/96) der Patienten im Stadium N0, in der Bestrahlungsgruppe waren es mit 33,8 % (105/311) weniger als halb so viele. Dementsprechend deutlich war auch der Unterschied bei der Einteilung in die UICC-Stadien. In der Gruppe der bestrahlten Patienten wurden 54,0 % (168/311) in das UICC-Stadium IVa oder höher eingestuft, in der Kontrollgruppe wurden 74 % (71/96) der Patienten in das UICC-Stadium I eingeteilt. Die Unterschiede ergeben sich aus den aktuellen Therapieempfehlungen, dass bei Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumoren und/oder Lymphknotenmetastasierung eine Bestrahlung regelhaft

empfohlen wird (Adelstein, et. al. 2017, Wolff K.-D., et. al. 2012). Die wenigen Patienten mit hohen T-, N- und folglich auch UICC-Stadien in der Kontrollgruppe sind durch Patienten zu erklären, die trotz Indikation zur Radiotherapie diese abgelehnt oder eine solche nach minimaler Strahlendosis (<10 Gy) aufgrund akuter Nebenwirkungen abgebrochen haben.

Hinzu kommt, dass die Tumorlokalisationen in den beiden Gruppen völlig anders verteilt waren. So waren in der Kontrollgruppe die meisten Tumoren im Larynx lokalisiert (54,2 % bzw. 52/96) und meist Stimmlippenkarzinome. In der Bestrahlungsgruppe lagen größtenteils Oropharynxkarzinome vor (46,9 % bzw. 146/311).

Die höheren Überlebensraten und auch das längere mittlere Überleben in der Kontrollgruppe sind durch die hier beschriebene geringere Schwere der Erkrankung zu erklären. So war die 5-Jahres-Überlebensrate mit 39,3 % in der Kontrollgruppe vs. 34,6 % in der Bestrahlungsgruppe höher. Erstaunlicherweise waren die 10-Jahres-Überlebensraten mit jeweils 7,8 % gleich.

5.2 Limitationen der Studie

Die zuvor beschriebenen Unterschiede in den beiden Gruppen sind der Art der Erhebung als retrospektive Studie geschuldet und limitieren sie dadurch in Ihrer Aussagekraft. Allerdings wäre eine prospektive Studie, in der die teilweise schwerkranken Patienten in den UICC-Stadien IV und höher nicht bestrahlt würden ethisch nicht vertretbar und deshalb nicht durchführbar. Insgesamt sind also die Gruppen wegen der unterschiedlichen Tumorcharakteristika (Lokalisation, Stadium) nicht eindeutig miteinander zu vergleichen. Die übrigen, vom Tumor unabhängigen Baseline-Charakteristika Geschlecht, Alkohol- und Nikotinkonsum waren jedoch ähnlich verteilt. Lediglich das Alter bei Diagnosestellung war in der Kontrollgruppe etwas höher ($62,1 \pm 10,1$ vs. $57,6 \pm 9,8$).

Eine weitere Limitation stellt der Zeitraum der Erstdiagnose zwischen 1990-2010 dar. Hierdurch ist das Kollektiv inhomogen, vor allem in Bezug auf die Bestrahlungsart bzw. -technik (Van Gestel, et. al. 2011). Außerdem war in den 1990er Jahren die digitale Erfassung noch nicht so weit fortgeschritten, somit wurden wahrscheinlich nicht alle der in diesem Zeitraum behandelten Patienten in dieser Arbeit erfasst. Des Weiteren waren zu dieser Zeit die Sensibilität und das Wissen in der Ärzteschaft bezüglich der Spättoxizität nach Bestrahlung geringer. Zu dieser Zeit war auch die Dokumentation

uneinheitlich und vor allem nicht standardisiert. Dies hat sich erst in den letzten Jahren durch die Zertifizierung der Klinik der Erhebung zum Kopf-Hals-Tumorzentrum und das Aufkommen bzw. die Umsetzung spezieller Klassifikationen zur Erfassung von subjektiven und objektiven Spätschäden sowie der Lebensqualität im klinischen Alltag verbessert. Hier sind z.B. der EORTC-Fragebogen, die RTOG-Kriterien oder die LENT-SOMA-Scale zu nennen.

Eine weitere Limitation stellt die Wiedervorstellung nach Ablauf der empfohlenen fünfjährigen Nachsorge dar. Bei vielen Patienten ist davon auszugehen, dass diese nur bei Beschwerden vorstellig wurden. Hierdurch könnte die Menge an Folgeschäden überschätzt werden, da unauffällige Nachsorgen bzw. beschwerdefreie Patienten nicht erfasst wurden. Hinzu kommt, dass in dieser Arbeit nicht bewiesen werden kann, dass die Spätschäden bzw. deren Symptome zum ersten Mal nach Ablauf der fünf Jahre nach Diagnose auftraten. Dies gilt jedoch für beide Gruppen.

5.3 Methodik

Vor Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve wurden das maximale Follow-Up und das Auftreten eines Spätschadens auf zehn Jahre nach Diagnosestellung begrenzt. Nach Beratung durch Statistiker des IMSE war die Überlegung, dass durch die fehlende Empfehlung einer lebenslangen Tumornachsorge in der HNO, die meisten Konsultationen später als zehn Jahre nach Diagnosestellung vorwiegend wegen akuter oder chronischer Probleme erfolgt. Diese sind häufig in Zusammenhang mit Spättoxizitäten zu sehen. Somit wäre das Kollektiv ab diesem Zeitpunkt verfälscht, da fast ausschließlich Patienten mit Spätkomplikationen im Kollektiv verbleiben. Allerdings fallen hierdurch auch Patienten aus der Statistik, die zwar an Spätfolgen litten, aber erst zehn Jahre oder später nach Diagnose aufgefallen sind.

Hinzu kommen mehrere Punkte, die zu einer Unterschätzung von Folgeschäden führen können. Zunächst ist hier das interindividuell sehr unterschiedliche Krankheitsempfinden zu nennen. So ist z.B. gerade bei der Dysphagie die Toleranz sehr unterschiedlich, sodass sich einige Patienten lange nicht vorstellen. Würde man die Patienten konsequent weiter im Hinblick auf das Auftreten von Spättoxizitäten nachsorgen, würden wahrscheinlich mehr Patienten mit Spättoxizitäten erfasst werden.

Ferner werden beim niedergelassenen Hals-Nasen-Ohrenarzt oder gar Hausarzt nachgesorgte bzw. wegen Beschwerden vorstellige Patienten ebenso nicht erfasst.

Hier ist zusätzlich die sehr gute medizinische Versorgung mit vielen verschiedenen Kliniken in der Stadt der Erhebung (München, Deutschland), vor allem bei akuten Beschwerden zu nennen. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass sich Patienten in einer anderen der vielen Kliniken in der Nähe oder wegen des großen Einzugsgebietes des Zentrums, an dem die Erhebung durchgeführt wurde, wohnortnah vorstellten. Andere Fachabteilungen bzw. Einrichtungen haben möglicherweise nicht immer den Gedanken im Hinterkopf, als Ursache für z.B. eine Carotisstenose auch die Jahre zuvor stattgehabte Bestrahlung in Betracht zu ziehen. Und selbst, wenn eine Spätfolge als mit der Bestrahlung in Zusammenhang stehend diagnostiziert würde, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es dem ehemals behandelnden Hals-Nasen-Ohrenarzt oder Strahlentherapeuten mitgeteilt wird, gering. Diese mangelnde Informationsweitergabe aufgrund nicht optimalen interdisziplinären Austauschs bzw. wegen des Fehlens einer flächendeckenden, fächerübergreifenden Erhebung und zentralen Dokumentation, führt dazu, dass einige bestrahlungsassoziierte Spätschäden in dieser Erhebung nicht erfasst werden konnten. Dies spiegelt sich in der hohen Zahl an im Follow-Up verloren gegangenen Patienten wider (17,8% bzw. 160/899 der bestrahlten Patienten und 25,0 % bzw. 61/244 der nicht bestrahlten Patienten; gesamt: 19,3 % bzw. 221/1143). Grund hierfür ist das Studiendesign einer retrospektiven Untersuchung, es erfolgten keine geplanten Follow-Ups über die fünf Jahre hinaus und es gab keine Möglichkeit die Patienten zu kontaktieren.

Außerdem befinden sich viele der Patienten weiterhin in der Nachsorge, allerdings erst seit kurzer Zeit oberhalb der 5-Jahres-Grenze. Sollte bei diesen Patienten in Zukunft ein Spätschaden auftreten, erscheinen sie in der vorliegenden Statistik jedoch noch als „frei von Komplikationen“.

Patienten, deren Follow-Up nur wenig mehr als die festgelegten fünf Jahre – z.B. 5,5 Jahre – beträgt, haben aufgrund der kurzen Zeitspanne der Nachsorge eine sehr geringe Rate an Spätkomplikationen. Hier ist davon auszugehen, dass diese Patienten ihren letzten standardmäßigen Nachsorgetermin kurz nach Ablauf von fünf Jahren nach Diagnosestellung hatten und dann wegen Beschwerdefreiheit anschließend nicht mehr vorstellig wurden.

Insgesamt ist es schwierig zu beurteilen, wie sich der Anteil der Patienten mit Spätschäden nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich bei konsequenterer Nachsorge bzw. Erfassung dieser an ein und demselben Zentrum verändern würde. Nach gründlichem Studium der Patientenakten in zwei Abteilungen, aus der klinischen

Erfahrung der sehr unterschiedlichen Dokumentation in den Kliniken und dem Fehlen gut gepflegter zentraler Register (Spellberg, et. al. 2013), überwiegen wahrscheinlich jedoch die Punkte, die zu einer Unterschätzung der Spätfolgen führen.

Eine grundsätzliche Schwäche jeder retrospektiven Erhebung ist die Frage des kausalen Zusammenhangs, im vorliegenden Fall zwischen einer Bestrahlung und den hier unter dem Begriff „Spätfolgen“ zusammengefassten Problemen. Andere Ereignisse bzw. Risikofaktoren könnten das Auftreten dieser (zusätzlich) beeinflusst haben (Hess 2004, Tofthagen 2012).

Als statistische Tests verwendeten wir den Log-Rank-Test, um das Auftreten der Spätschäden im zeitlichen Verlauf einzuschließen. Diese Ergebnisse verglichen wir mit dem Chi-Quadrat-Test. Diesen führten wir durch um die Gruppen grundsätzlich ohne den Faktor Zeit miteinander zu vergleichen. Hier ergaben sich meist ähnliche Ergebnisse.

5.4 Risikofaktoren

Bei der Beurteilung des Einflusses der Risikofaktoren Alkohol und Rauchen muss berücksichtigt werden, dass die Dokumentation des Alkohol- und Nikotinkonsums lückenhaft und nur in 76,4 % der Fälle (65,6 % in der Kontrollgruppe, 79,7 % in der Bestrahlungsgruppe) überhaupt vorhanden und lediglich qualitativ war. Der Unterschied in den beiden Gruppen ist durch die bessere Dokumentation aufgrund der häufigeren Krankenhausaufenthalte in der Gruppe der Bestrahlten zu erklären. Außerdem wurden diese Patienten zusätzlich zur Hals-Nasen-Ohren-Abteilung auch in der Abteilung für Strahlentherapie behandelt, also erfolgten Anamnese und Dokumentation bei diesen Patienten doppelt.

Ein weiterer Punkt bezüglich der Risikofaktoren ist, dass Rauchen bereits unabhängig von einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich ein Risikofaktor für Veränderungen an den Carotiden bis hin zu Stenosen ist (Ji, et. al. 2017).

Zusätzlich wäre eine weitere Unterteilung anhand des HPV-Status aufgrund der bereits beschriebenen Unterschiede der HPV-positiven Tumore interessant gewesen. Angesichts der Tatsache, dass erst seit ca. zwei Jahrzehnten der Einfluss von HPV auf Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs bekannt ist (Fakhry, et. al. 2008, Gillison, et. al. 2000) und erst seit einem noch kürzeren Zeitraum regelhaft bestimmt wird, wurden die älteren der hier behandelten Tumore nie auf den HPV-Status hin untersucht. Daher konnte der HPV-Status in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

In der Literatur sind die Aussagen dazu, ob ein hohes Alter ein Risikofaktor für das Auftreten von Spätschäden darstellt nicht eindeutig. So wird u.a. von Machtay, et. al. 2008 das Alter als solcher beschrieben, Meyer, et. al. 2012 konnten keinen Zusammenhang feststellen. Unsere Berechnungen mittels Cox-Regression zeigten eine leichte Risikoerhöhung von 10,5 % pro zehn Jahre Altersunterschied, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p = 0,42$). Somit kann lediglich eine Tendenz erahnt werden. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass im höheren Alter häufiger Spätschäden auftreten. Hinzu kommt, dass im höheren Alter alle weiteren Risikofaktoren über die Zeit stärker ausgeprägt sind bzw. deren Risiko kumuliert.

5.5 Spätfolgen

5.5.1 Einflussfaktoren

Insgesamt konnte, wie oben bereits beschreiben, hinsichtlich des Auftretens von Spätschäden im Allgemeinen ein signifikanter Einfluss der Bestrahlung an sich gefunden werden. Darüber hinaus ist innerhalb der Gruppe der Bestrahlten eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ein signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten von Spätschäden gegenüber einer auf die Primärtumorregion begrenzten Bestrahlung. Die übrigen Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Spätschäden. So führte eine begleitende Chemotherapie nicht zu vermehrten Spätschäden. Dies deckt sich mit der Literatur. Hier ist zwar eine durch die Chemotherapie erhöhte Akuttoxizität beschrieben, jedoch ist die kumulative Inzidenz von Spätkomplikationen nicht erhöht (Bernier, et. al. 2004).

Dass bei einer Bestrahlung der Lymphabflusswege – dies bedeutet eine Bestrahlung der gesamten Halsregion – vermehrte Strahlenschäden auftreten, erscheint plausibel. Vor allem vor dem Hintergrund, dass viele der Spätschäden (Carotisschaden, Carotisstenose, Dysphagie, Ösophagusstenose, Stimmprothesenlagerinsuffizienz, eventuell auch Osteoradionekrosen) in diesem Bereich lokalisiert sind bzw. die an der Ausprägung dieser Spätfolgen beteiligten Strukturen im Bereich der Lymphabflusswege liegen. Allerdings wird auch bei den meisten Patienten eine solche durchgeführt und somit gab es nur wenige Patienten, die zwar bestrahlt wurden (z.B. in der Primärtumorregion), jedoch auf eine Bestrahlung der Lymphabflusswege verzichtet wurde. Umso erstaunlicher ist es, dass hier trotzdem ein signifikanter Unterschied zu erkennen ist. Es gab bei den Patienten, deren Lymphabflusswege nicht bestrahlt wurden lediglich einen, der einen Spätschaden (Dysphagie) entwickelte.

Aussagen zum Auftreten von Spättoxizitäten in Abhängigkeit der Bestrahlungsmenge bzw. -region konnten im Rahmen dieser retrospektiven Erhebung nicht getroffen werden. Es war nicht möglich bei einer ausreichenden Zahl an Patienten eine genaue Dokumentation der Bestrahlung zu erlangen, außerdem waren die Bestrahlungsschemata teilweise sehr unterschiedlich in Bezug auf die eingesetzten Techniken. Dies lag zum einen daran, dass eine nicht unerhebliche Zahl an Patienten in auswärtigen medizinischen Einrichtungen bestrahlt wurde, zum anderen an dem langen Zeitraum, in dem die Patienten eingeschlossen wurden. Während dieses Zeitraums haben sich die Bestrahlungsschemata deutlich verändert. Allerdings ist bekannt, dass eine höhere Strahlendosis zu mehr Toxizität führt, hier vor allem zur Akuttoxizität. Durch die erhöhte Strahlenmenge kommt es zu vermehrtem oxidativem Stress und insgesamt mehr Zellschäden (Barnett, et. al. 2009). Es gibt Hinweise dafür, dass es einen schmalen Dosisbereich gibt, in dem die Toxizität steil ansteigt, also eine geringe Zunahme in der Strahlendosis zu einem deutlichen Anstieg der Toxizität führt (Bentzen, et. al. 2008, Turesson 1990). Auch sind verschiedene Gewebe unterschiedlich strahlensensibel. So kann z.B. durch eine Aussparung der Dosis auf die Carotiden eine Reduktion in strahlenbedingten Veränderungen erreicht werden bzw. die beste Dosis im Hinblick auf ein Nutzen-Risiko-Verhältnis bestimmt werden (Garcez, et. al. 2014).

5.5.2 Carotisveränderungen und -stenosen

Bei genauerer Betrachtung konnte ein Trend vor allem auch bei Veränderungen an der *A. carotis* in der Gruppe der Patienten mit Bestrahlung der Lymphabflusswege gesehen werden. Zur Vergrößerung der Gruppe wurden hierfür die Carotisveränderungen und manifesten Carotisstenosen zusammengefasst. Dieses Ergebnis verwundert nicht, da bekannt ist, dass eine Bestrahlung der Halsregion zu strahleninduzierten Veränderungen an den Carotiden führt (Greco, et. al. 2012, Gujral, et. al. 2014).

Zum Phänomen der strahleninduzierten Carotisveränderungen passt auch, dass Patienten, die eine primäre Radiotherapie (mit oder ohne Chemotherapie), also keine Operation erhielten, weniger Carotisstenosen entwickelten (nicht signifikanter Trend). Dies lässt sich mit einer erhöhten Strahlenexposition infolge der fehlenden Gewebsschicht nach Neck Dissection erklären (Brown, et. al. 2005). Hier ist zu erwähnen, dass die meisten Patienten eine Neck Dissection erhalten, wenn sie operiert werden. Erfolgt lediglich die Entfernung des Primärtumors, wird meist – wenn

überhaupt – nur die Primärtumorregion bestrahlt (Vriesendorp, et. al. 1987, Wan, et. al. 1981).

Wie zuvor bereits erwähnt, ist der kausale Zusammenhang zwischen einer Bestrahlung und Veränderungen an der Carotiswand bzw. Carotisstenosen nicht sicher zu beweisen. Zwar haben Carotisstenosen nach Bestrahlung in der Sonographie (und falls offen operiert auch morphologisch) ein anderes Erscheinungsbild als „klassische“, atherosklerotische Carotisstenosen (Lam, et. al. 2002), in der hier vorliegenden Dokumentation konnte dies jedoch nur bei wenigen Patienten – wenn diese eine ausführliche angiologische bzw. gefäßchirurgische Diagnostik erhalten hatten – unterschieden werden. Diese erfolgte, wenn in der Nachsorge in der Abteilung, in der die Studie durchgeführt wurde, Auffälligkeiten an den Halsgefäßen im Rahmen der sonographischen Kontrolle gefunden wurden. Ansonsten war es Zufall, wenn ein Patient sich im gleichen Krankenhaus wegen Beschwerden im Zusammenhang mit möglichen Pathologien der Carotiden vorstellte bzw. vom Hausarzt oder sonstigen niedergelassenen Kollegen in dieses und kein anderes der vielen in der Umgebung verfügbaren Krankenhäuser zu einer Abklärung möglicher Stenosen der *Arteriae carotides* eingewiesen wurde.

5.5.3 Zweitkarzinome

Wie bereits angedeutet ist im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig zu klären, ob die hier beschriebenen Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich durch die Radiotherapie induzierte Karzinome sind, vor allem da auch in der Kontrollgruppe prozentual viele Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich auftraten. In der Literatur geht man erst ab einer Latenz von mehr als zehn Jahren nach der Bestrahlung von einem bestrahlungsinduzierten Tumor aus. Aus den bereits beschriebenen Gründen, wurde jedoch in dieser Arbeit das Follow-Up auf zehn Jahre nach Diagnosestellung begrenzt. Eine Möglichkeit zur Unterscheidung solcher bestrahlungsinduzierten Tumore ist die Histologie. Diese ist bei solchen Tumoren meist anders, jedoch konnte aus den vorliegenden Daten die Histologie der Zweitkarzinome nicht konsequent ermittelt werden (Neugut, et. al. 1993, Rubino, et. al. 2003, Zablotska, et. al. 2003). Einziger Punkt der hier berücksichtigt werden konnte ist eine räumliche Nähe des Zweittumors zum Gebiet des Primärtumors bzw. in der Bestrahlungsgruppe zur bestrahlten Region. Hier ist interessant zu erwähnen, dass in der Bestrahlungsgruppe (ohne Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre nach Diagnosestellung) 15 Zweitkarzinome aufgetreten sind, hiervon allerdings fast die Hälfte (46,7% bzw. 7/15) später als zehn

Jahre nach Diagnosestellung. Insofern könnte es sich hier in einem Großteil der Fälle wirklich um bestrahlungsinduzierte Karzinome handeln.

Durch die ähnliche Häufigkeit der Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich in beiden Gruppen (4,8 % bzw. 15/311 bei den Bestrahlten vs. 7,3 % bzw. 7/96 in der Kontrollgruppe ohne Begrenzung des Follow-Ups und 2,6 % bzw. 8/311 vs. 5,2 % bzw. 5/96 mit Begrenzung des Follow-Ups auf zehn Jahre) können die Zweitkarzinome in der Bestrahlungsgruppe nicht mit einer Strahlentherapie begründet werden. Über die Ursachen für diese ähnlichen Häufigkeiten kann nur spekuliert werden. Hier ist zunächst erneut das Bias zu nennen, dass sich nur Patienten mit Beschwerden im weiteren Verlauf vorstellen, wobei dies im Endeffekt für beide Gruppen gilt. Möglicherweise sind die Patienten mit den niedriger eingestuft Tumoren aus der Kontrollgruppe mit z.B. einem niedrig eingestuft Stimm lippenkarzinom vorstellig geworden, im späteren Verlauf hat sich dann jedoch ein weiterer Tumor (kein Rezidiv) im Kopf-Hals-Bereich entwickelt, der in der vorliegenden Statistik als Zweitkarzinom eingestuft wird. Dies erscheint plausibel, wegen der doch meist vorliegenden Risikofaktoren Alkohol und Rauchen (ggf. auch HPV) und somit auch hohem Risiko für weitere Kopf-Hals-Tumore. Eine weitere Hypothese ist, dass durch die Bestrahlung bereits vorhandenes metaplastisches, aber noch nicht symptomatisches Gewebe im Kopf-Hals-Bereich reduziert werden könnte. Hierdurch könnte sich im Zeitraum bis zehn Jahre nach Diagnose das Auftreten von Zweitkarzinomen in der Bestrahlungsgruppe kurzfristig reduzieren.

5.5.4 Übrige erfasste Spätfolgen

Das Problem mit der sicheren Kausalität besteht ebenso bei den Ösophagusstenosen, Stimmprothesenlagerinsuffizienzen und der Dysphagie. Diese können auch ohne vorherige Bestrahlung im Bereich des Kopfes und Halses, vor allem nach vorangegangener Operation auftreten. Allerdings kam es in der Kontrollgruppe weder zu Ösophagusstenosen, noch zu Stimmprothesenlagerinsuffizienzen.

Lediglich die Osteoradionekrosen sind per definitionem sicher auf die Bestrahlung zurückzuführen (Tsai, et. al. 2013). Interessant ist, dass diese teilweise erst so spät und nicht bereits während der fünf Jahre dauernden Nachsorge auftreten. Es wurden auch schon in anderen Studien Osteoradionekrosen, welche mehr als zehn Jahre nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich auftreten, beschrieben (Morrissey, et. al. 2011). Trotz des eindeutigen kausalen Zusammenhangs zwischen Bestrahlung und Osteoradionekrosen, war der Einfluss der Bestrahlung in der vorliegenden Arbeit nicht

signifikant. Dies liegt am seltenen Auftreten (lediglich 11/311 Fälle bzw. 3,5%) und dem kleinen Kollektiv.

Der Zusammenhang zwischen Ösophagusstenosen und Bestrahlung war in dieser Arbeit nicht signifikant, obwohl in der Kontrollgruppe keine Ösophagusstenosen auftraten. Ein solcher Zusammenhang wurde aber bereits in mehreren Studien beschrieben (Hoy, et. al. 2013). Hier wurden jedoch teilweise auch andere Tumoren miteingeschlossen. In diesen Studien konnte aber eine Korrelation zwischen Strahlendosis und Ausprägung bzw. Häufigkeit von Ösophagusstenosen nachgewiesen werden (Deantonio, et. al. 2013, Duprez, et. al. 2013, Machtay, et. al. 2012).

Im Zusammenhang mit Stenosen im Bereich des Ösophagus steht auch die Dysphagie. In der Allgemeinheit ist eine häufige Ursache für eine Dysphagie eine vorangegangene Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich (Hoy, et. al. 2013). In der vorliegenden Arbeit traten in beiden Gruppen verhältnismäßig ähnlich viele Fälle von Dysphagie auf. Somit ist der Zusammenhang zur Bestrahlung fraglich, da auch alleine die Operation der am Schluckakt beteiligten Strukturen bekanntermaßen zu einer Dysphagie führen kann (Chen, et. al. 2010, Shune, et. al. 2012).

Bei den Stimmprothesenlagerinsuffizienzen ist der Zusammenhang mit der Bestrahlung, vor allem bei im Larynxbereich operierten Patienten, ebenfalls schwierig zu beweisen. Eine solche Operation verändert die Anatomie deutlich (Izdebski, et. al. 1994). Jedoch ist ein spätes Auftreten mehr als fünf Jahre nach Diagnosestellung eher durch Veränderungen auf Zellebene durch die Bestrahlung (und eventuell Chemotherapie) als durch die Operation zu erklären (Bentzen 2006). In der vorliegenden Arbeit waren die Fälle mit Stimmprothesenlagerinsuffizienzen auf die Bestrahlungsgruppe beschränkt. Zwar war der Einfluss der Bestrahlung nicht signifikant, aber dies könnte ein Hinweis für häufigere Stimmprothesenlagerinsuffizienzen nach Bestrahlung sein.

Wegen der sehr kleinen Untergruppen der einzelnen dokumentierten Spätschäden (Dysphagie, Zweitkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, Ösophagusstenose, Osteoradionekrose, Stimmprothesenlagerinsuffizienz, bis auf Carotisveränderungen) konnten diese hinsichtlich möglicher Ursachen bzw. Risikofaktoren für deren Entstehung in dieser Arbeit statistisch nicht sinnvoll untersucht werden.

5.5.5 Nicht erfasste Spätfolgen

Aufgrund des Studiendesigns und der vorliegenden Daten konnten nicht alle durch Strahlentherapie möglichen Spätschäden eingeschlossen werden. Hier ist zunächst eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion zu nennen. Da weder vor Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und noch weniger danach standardmäßig die Schilddrüsenfunktionsparameter erhoben werden, war eine Beurteilung der Schilddrüsenfunktion nach Bestrahlung nicht möglich. Es ist zwar bekannt, dass bestrahlungsassoziierte Schäden an der Schilddrüse, wie Hypothyreose, Thyreoiditis, benigne Adenome ebenso wie Strumae multinodosae bis hin zu Schilddrüsenkarzinomen auftreten, aber ungeachtet dessen unterschätzt und zu wenig dokumentiert werden. So werden etwa die Hälfte der bestrahlungsinduzierten Hypothyreosen, welche bei 20-30 % der Patienten auftreten, erst fünf Jahre nach der Bestrahlung bemerkt. Das Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom ist im Vergleich zur Normalbevölkerung bei im Bereich der Schilddrüse bestrahlten Patienten 15- bis 53-fach erhöht (Jereczek-Fossa, et. al. 2004). Ein weiterer, nicht untersuchter Spätschaden, ist die Verschlechterung des Hörvermögens. Zwar wurde vor der Behandlung bei den meisten Patienten ein Audiogramm erstellt, allerdings war nur bei wenigen Patienten ein Audiogramm im weiteren Verlauf dokumentiert. Dieses wurde meist nur aufgrund von Beschwerden erstellt. Somit ist eine Gruppenaussage nicht möglich. Auch bei den folgenden Konsultationen, egal nach welchem Zeitraum, erfolgte diesbezüglich selten eine Dokumentation.

Bestrahlungsinduzierte Fibrosen kommen in dieser Untersuchung ebenfalls nicht vor. Hierzu gibt es keine klaren Diagnosekriterien und keinen Code in der aktuellen Ausgabe der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10 2016). Eindeutig dokumentiert waren sie auch nicht. Theoretisch gäbe es die Möglichkeit, über die Verordnungen von Krankengymnastik als Surrogatmarker zumindest eine Größenordnung des Auftretens zu erfahren. Aus datenschutzrechtlichen Gründen und der Vielzahl an Versicherungen war es jedoch nicht möglich dies herauszuarbeiten. Ebenso wurden neurologische Folgeschäden nicht beachtet (bis auf ein zufällig aufgefallenes Accessoriussyndrom).

Eine konsequente Dokumentation der Schilddrüsenfunktion und des Hörvermögens präinterventionell und vor allem im Rahmen der Nachsorge sollte zur Erkennung und frühzeitigen Behandlung regelhaft durchgeführt werden. Das gleiche gilt für die Dokumentation der bestrahlungsinduzierten Fibrose und neurologischen

Auffälligkeiten. Ob die hier beschriebenen bestrahlungsassoziierten Komplikationen häufiger vor oder nach Ablauf von fünf Jahren nach Bestrahlung auftreten, kann nur spekuliert werden.

Durch das Fehlen der Erfassung von Veränderungen der Schilddrüse, Hörproblemen, bestrahlungsinduzierter Fibrosen und neurologischer Auffälligkeiten kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch eine Erfassung dieser Spätschäden die Gesamtzahl der Spätschäden höher wäre. Interessant wäre zu sehen, wie viele dieser Schäden später als fünf Jahre nach Diagnose auftreten.

5.6 Ausblick

In unserer Erhebung wurden bei fast 28% der Patienten neu aufgetretene Spätschäden durchschnittlich ca. acht Jahre nach Diagnosestellung festgestellt. Infolgedessen können wir eine Nachsorge von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zur Erkennung von Spättoxizitäten über die üblichen fünf Jahre hinaus (z.B. jährlich) empfehlen. Wegen der häufigsten Komorbiditäten von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (v.a. kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Malignitäten, hier insbesondere Lungenkarzinome) und den bei diesen Patienten meist vorliegenden Risikofaktoren (vor allem das Rauchen), wurde dies bereits durch andere Autoren vorgeschlagen (Ringash 2014). Auch für Patienten mit HPV-positiven Tumoren ist wegen der spät auftretenden Fernmetastasen (Ley, et. al. 2014) und des meist jungen Alters bei Diagnosestellung (Chaturvedi, et. al. 2008) eine verlängerte Nachsorge empfehlenswert.

Durch eine solche verlängerte Nachsorge könnten Spättoxizitäten ebenso wie Komorbiditäten früher erkannt und auch behandelt werden. Dies würde die Lebensqualität steigern und somit könnte wahrscheinlich auch das Gesamtüberleben verlängert werden, wie es von anderen Tumorerkrankungen bereits bekannt ist (Aahlin, et. al. 2017, Ediebah, et. al. 2014, Oskam, et. al. 2010).

Um bessere Aussagen bezüglich der einzelnen Spätfolgen treffen zu können und einen fachrichtungsübergreifenden Informationsaustausch, gerade mit den Kollegen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und (Radio-)Onkologie, zu fördern, sollte ein festgelegtes Nachsorgeschema in einem zentralen Register erfasst und regelmäßig aktualisiert werden. In solch einem Nachsorgeschema sollten die Patienten auch standardmäßig bezüglich Schilddrüsen- und Hörschäden (inklusive prä-

Diskussion

interventioneller Ausgangswerte), wie auch bestrahlungsinduzierter Fibrosen überprüft werden. Um die Compliance der Patienten, gerade auch über räumliche Grenzen hinweg, bei den oft großen Einzugsgebieten der Tumorzentren zu erhöhen, ist auch die Möglichkeit einer e-mail- bzw. internetbasierten Befragung um zunächst das Wohlbefinden und mögliche Spätfolgen zu erkennen, in Betracht zu ziehen. Auch die Dokumentation der Nachsorge sollte in der heutigen Zeit nicht mehr auf Papier, sondern direkt digital und strukturiert in einer Datenbank erfolgen.

Diese retrospektive Erhebung sollte Anlass sein, weitere Untersuchungen bezüglich spät auftretender Komplikationen nach Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich durchzuführen und die Nachsorge bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zu verlängern.

6 Zusammenfassung

Die reguläre Nachsorge von Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs endet meist nach fünf Jahren. Im darauffolgenden Zeitraum wird neuauftretenden bestrahlungsassoziierten Komplikationen wenig Beachtung geschenkt. Durch die Therapie, vor allem die Bestrahlung, kommt es jedoch zu Gewebeveränderungen, die auch noch nach Jahren zu neuen Komplikationen und Komorbiditäten führen können. Ziel unserer Arbeit war es diese Spättoxizitäten mit Erstmanifestation später als fünf Jahre nach Therapie eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich zu analysieren.

Hierzu erfolgte die retrospektive Auswertung von Patienten, die wegen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von 1990-2010 behandelt wurden. Es wurde nach folgenden Spättoxizitäten gesucht: Stenosen und Veränderungen der *A. carotis*, Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, Ösophagusstenosen, Osteoradionekrosen, Stimmprothesenlagerinsuffizienzen, Dysphagien, sonstige Auffälligkeiten im Kopf-Hals-Bereich.

Es konnte bei 27,7 % der Patienten eine Spättoxizität mit einem Auftreten später als fünf Jahre nach Diagnosestellung gefunden werden. Die Bestrahlung an sich führte signifikant häufiger zu einem Spätschaden, genauer ist die Bestrahlung der Lymphabflusswege ein signifikanter Faktor für die Entwicklung eines Spätschadens. Auch zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz, dass eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ein Risikofaktor für eine Veränderung an den Carotiden und einer Carotisstenose ist. Eine Operation (inkl. Neck Dissection) ist ebenso ein nicht signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Carotisstenose.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass die Tumornachsorge zur Erkennung und Supportivtherapie von Spättoxizitäten über die üblichen fünf Jahre hinaus erfolgen sollte.

7 Literaturverzeichnis

Aahlin, E. K., G. Trano, N. Johns, A. Horn, J. A. Soreide, K. C. Fearon, A. Revhaug and K. Lassen (2017). "Health-Related Quality of Life, Cachexia and Overall Survival After Major Upper Abdominal Surgery: A Prospective Cohort Study." Scand J Surg **106**(1): 40-46.

Abayomi, O. K. (2004). "Neck irradiation, carotid injury and its consequences." Oral Oncol **40**(9): 872-878.

Adelstein, D., M. L. Gillison, D. G. Pfister, S. Spencer, D. Adkins, D. M. Brizel, B. Burtneess, P. M. Busse, J. J. Caudell, A. J. Cmelak, A. D. Colevas, D. W. Eisele, M. Fenton, R. L. Foote, J. Gilbert, R. I. Haddad, W. L. Hicks, Jr., Y. J. Hitchcock, A. Jimeno, D. Leizman, W. M. Lydiatt, E. Maghami, L. K. Mell, B. B. Mittal, H. A. Pinto, J. A. Ridge, J. Rocco, C. P. Rodriguez, J. P. Shah, R. S. Weber, M. Witek, F. Worden, S. S. Yom, W. Zhen, J. L. Burns and S. D. Darlow (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (Vol. 2.2017), National Comprehensive Cancer Network, Inc.

Al-Saleh, K., R. Safwat, H. S. Hooda, A. Bedair, A. Al-Basmy, H. Al-Wikeel, M. Naseer and Z. Thotathil (2011). "Hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy for advanced head and neck cancer." Gulf J Oncolog(9): 12-19.

Alam, A., N. D. Mukhopadhyay, Y. Ning, L. B. Reshko, R. J. Cardnell, O. Alam, C. S. Rabender, V. A. Yakovlev, L. Walker, M. S. Anscher and R. B. Mikkelsen (2015). "A Preliminary Study on Racial Differences in HMOX1, NFE2L2, and TGFbeta1 Gene Polymorphisms and Radiation-Induced Late Normal Tissue Toxicity." Int J Radiat Oncol Biol Phys **93**(2): 436-443.

Ang, K. K., B. A. Berkey, X. Tu, H. Z. Zhang, R. Katz, E. H. Hammond, K. K. Fu and L. Milas (2002). "Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma." Cancer Res **62**(24): 7350-7356.

Ang, K. K., J. Harris, R. Wheeler, R. Weber, D. I. Rosenthal, P. F. Nguyen-Tan, W. H. Westra, C. H. Chung, R. C. Jordan, C. Lu, H. Kim, R. Axelrod, C. C. Silverman, K. P. Redmond and M. L. Gillison (2010). "Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer." N Engl J Med **363**(1): 24-35.

Bahl, A., S. Ghoshal and S. C. Sharma (2012). "Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients. in regard to Lee et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e833-e838)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(4): 1321; author reply 1321.

Bakhshandeh, M., B. Hashemi, S. R. Mahdavi, A. Nikoofar, H. R. Edraki and A. Kazemnejad (2012). "Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography." Int J Radiat Oncol Biol Phys **83**(1): 198-203.

Barnes, B., K. Kraywinkel, E. Nowossadeck, I. Schönfeld, A. Starker, A. Wienecke and U. Wolf (2016). "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016." Robert Koch Institut.

Barnett, G. C., C. M. West, A. M. Dunning, R. M. Elliott, C. E. Coles, P. D. Pharoah and N. G. Burnet (2009). "Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype." Nat Rev Cancer **9**(2): 134-142.

Baxi, S. S., L. C. Pinheiro, S. M. Patil, D. G. Pfister, K. C. Oeffinger and E. B. Elkin (2014). "Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer." Cancer **120**(10): 1507-1513.

Beitler, J. J., Q. Zhang, K. K. Fu, A. Trotti, S. A. Spencer, C. U. Jones, A. S. Garden, G. Shenouda, J. Harris and K. K. Ang (2014). "Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **89**(1): 13-20.

Bentzen, S. M. (2006). "Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology." Nat Rev Cancer **6**(9): 702-713.

Bentzen, S. M., R. K. Agrawal, E. G. Aird, J. M. Barrett, P. J. Barrett-Lee, J. M. Bliss, J. Brown, J. A. Dewar, H. J. Dobbs, J. S. Haviland, P. J. Hoskin, P. Hopwood, P. A. Lawton, B. J. Magee, J. Mills, D. A. Morgan, J. R. Owen, S. Simmons, G. Sumo, M. A. Sydenham, K. Venables and J. R. Yarnold (2008). "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial." Lancet Oncol **9**(4): 331-341.

Bernier, J., C. Dometge, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J. L. Lefebvre, R. H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick and M. van Glabbeke (2004). "Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer." N Engl J Med **350**(19): 1945-1952.

Biazevic, M. G., J. L. Antunes, J. Togni, F. P. de Andrade, M. B. de Carvalho and V. Wunsch-Filho (2010). "Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection." J Appl Oral Sci **18**(3): 279-284.

Bibault, J. E., M. Morelle, L. Perrier, P. Pommier, P. Boisselier, B. Coche-Dequeant, O. Gallocher, M. Alfonsi, E. Bardet, M. Rives, V. Calugaru, E. Chajon, G. Noel, H. Mecellem, D. Perol, S. Dussart and P. Giraud (2016). "Toxicity and efficacy of cetuximab associated with several modalities of IMRT for locally advanced head and neck cancer." Cancer Radiother **20**(5): 357-361.

Blot, W. J., J. K. McLaughlin, D. M. Winn, D. F. Austin, R. S. Greenberg, S. Preston-Martin, L. Bernstein, J. B. Schoenberg, A. Stemhagen and J. F. Fraumeni, Jr. (1988). "Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer." Cancer Res **48**(11): 3282-3287.

Bonner, J. A., P. M. Harari, J. Giralt, N. Azarnia, D. M. Shin, R. B. Cohen, C. U. Jones, R. Sur, D. Raben, J. Jassem, R. Ove, M. S. Kies, J. Baselga, H. Youssoufian, N. Amellal, E. K. Rowinsky and K. K. Ang (2006). "Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med **354**(6): 567-578.

Bose, P., N. T. Brockton and J. C. Dort (2013). "Head and neck cancer: from anatomy to biology." Int J Cancer **133**(9): 2013-2023.

Bossi, P. and S. Alfieri (2016). "The Benefit of a Multidisciplinary Approach to the Patient Treated with (Chemo) Radiation for Head and Neck Cancer." Curr Treat Options Oncol **17**(10): 53.

Bourhis, J., M. Lapeyre, J. Tortochaux, M. Rives, M. Aghili, S. Bourdin, F. Lesaunier, T. Benassi, C. Lemanski, L. Geoffrois, A. Lusinchi, P. Verrelle, E. Bardet, M. Julieron, P. Wibault, M. Luboinski and E. Benhamou (2006). "Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial." J Clin Oncol **24**(18): 2873-2878.

Bristol-Myers-Squibb (2017). Fachinformation Opdivo. RoteListe, Rote Liste Service GmbH.

Brown, P. D., R. L. Foote, M. P. McLaughlin, M. Y. Halyard, K. V. Ballman, A. C. Collie, R. C. Miller, K. D. Flemming and J. W. Hallett (2005). "A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies." Int J Radiat Oncol Biol Phys **63**(5): 1361-1367.

Campbell, B. H., K. Spinelli, A. M. Marbella, K. B. Myers, J. C. Kuhn and P. M. Layde (2004). "Aspiration, weight loss, and quality of life in head and neck cancer survivors." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **130**(9): 1100-1103.

Chang, Y. J., T. C. Chang, T. H. Lee and S. J. Ryu (2009). "Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers." J Vasc Surg **50**(2): 280-285.

Chaturvedi, A. K., E. A. Engels, W. F. Anderson and M. L. Gillison (2008). "Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States." J Clin Oncol **26**(4): 612-619.

Chen, A. M., B. Q. Li, R. L. Jennelle, D. H. Lau, C. C. Yang, J. Courquin, S. Vijayakumar and J. A. Purdy (2010). "Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer." Head Neck **32**(2): 178-183.

Cheng, S. W., A. C. Ting, P. Ho and L. L. Wu (2004). "Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation." J Vasc Surg **39**(2): 409-415.

Cheng, S. W., L. L. Wu, A. C. Ting, H. Lau, L. K. Lam and W. I. Wei (1999). "Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies." Am J Surg **178**(4): 323-328.

Civantos, F. J., R. P. Zitsch, D. E. Schuller, A. Agrawal, R. B. Smith, R. Nason, G. Petruzelli, C. G. Gourin, R. J. Wong, R. L. Ferris, A. El Naggar, J. A. Ridge, R. C. Paniello, K. Owzar, L. McCall, D. B. Chepeha, W. G. Yarbrough and J. N. Myers (2010). "Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial." J Clin Oncol **28**(8): 1395-1400.

Cohen, E. E., J. Baru, D. Huo, D. J. Haraf, M. Crowley, M. E. Witt, E. A. Blair, R. R. Weichselbaum, F. Rosen, E. E. Vokes and K. Stenson (2009). "Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy." Head Neck **31**(8): 1013-1021.

Cooper, J. S., T. F. Pajak, P. Rubin, L. Tupchong, L. W. Brady, S. A. Leibel, G. E. Laramore, V. A. Marcial, L. W. Davis, J. D. Cox and et al. (1989). "Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**(3): 449-456.

Cooper, J. S., K. Porter, K. Mallin, H. T. Hoffman, R. S. Weber, K. K. Ang, E. G. Gay and C. J. Langer (2009). "National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update." Head Neck **31**(6): 748-758.

Cooper, J. S., Q. Zhang, T. F. Pajak, A. A. Forastiere, J. Jacobs, S. B. Saxman, J. A. Kish, H. E. Kim, A. J. Cmelak, M. Rotman, R. Lustig, J. F. Ensley, W. Thorstad, C. J. Schultz, S. S. Yom and K. K. Ang (2012). "Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(5): 1198-1205.

Cox, J. D., J. Stetz and T. F. Pajak (1995). "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1341-1346.

Dattatreya, S. and C. Goswami (2011). "Cetuximab plus radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck region--a open labelled single arm phase II study." Indian J Cancer **48**(2): 154-157.

de Martel, C., J. Ferlay, S. Franceschi, J. Vignat, F. Bray, D. Forman and M. Plummer (2012). "Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis." The Lancet Oncology **13**(6): 607-615.

Deantonio, L., L. Masini, M. Brambilla, F. Pia and M. Krengli (2013). "Dysphagia after definitive radiotherapy for head and neck cancer. Correlation of dose-volume parameters of the pharyngeal constrictor muscles." Strahlenther Onkol **189**(3): 230-236.

Deasy, J. O., V. Moiseenko, L. Marks, K. S. Chao, J. Nam and A. Eisbruch (2010). "Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**(3 Suppl): S58-63.

Divi, V., J. Harris, P. M. Harari, J. S. Cooper, J. McHugh, D. Bell, E. M. Sturgis, A. J. Cmelak, M. Suntharalingam, D. Raben, H. Kim, S. A. Spencer, G. E. Laramore, A. Trotti, R. L. Foote, C. Schultz, W. L. Thorstad, Q. E. Zhang, Q. T. Le and F. C. Holsinger (2016). "Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234)." Cancer **122**(22): 3464-3471.

Duprez, F., I. Madani, B. De Potter, T. Boterberg and W. De Neve (2013). "Systematic review of dose--volume correlates for structures related to late

swallowing disturbances after radiotherapy for head and neck cancer." Dysphagia **28**(3): 337-349.

Edge, S. B., D. R. Byrd, C. C. Compton, A. G. Fritz, F. L. Greene and A. Trotti (2010). AJCC Cancer Staging Manual (7th ed.). New York, NY, Springer-Verlag.

Ediebah, D. E., C. Coens, E. Zikos, C. Quinten, J. Ringash, M. T. King, J. Schmucker von Koch, C. Gotay, E. Greimel, H. Flechtner, J. Weis, B. B. Reeve, E. F. Smit, M. J. Taphoorn and A. Bottomley (2014). "Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial." Br J Cancer **110**(10): 2427-2433.

Eisbruch, A., R. K. Ten Haken, H. M. Kim, L. H. Marsh and J. A. Ship (1999). "Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(3): 577-587.

Ervik, M., F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram and F. Bray. (2016). "Cancer Today." International Agency for Research on Cancer Retrieved June 06, 2017, from <http://gco.iarc.fr/today>.

Fakhry, C., W. H. Westra, S. Li, A. Cmelak, J. A. Ridge, H. Pinto, A. Forastiere and M. L. Gillison (2008). "Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial." J Natl Cancer Inst **100**(4): 261-269.

Fan, K. H., H. M. Wang, C. J. Kang, L. Y. Lee, S. F. Huang, C. Y. Lin, E. Y. Chen, I. H. Chen, C. T. Liao and J. T. Chang (2010). "Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher recurrence rates." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(4): 1024-1029.

Ferris, R. L., G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, F. Worden, N. F. Saba, L. C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W. J. Geese, J. Kopit, J. W. Shaw and M. L. Gillison (2016). "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." N Engl J Med **375**(19): 1856-1867.

Fujiwara, M., N. Kamikonya, S. Odawara, H. Suzuki, Y. Niwa, Y. Takada, H. Doi, T. Terada, N. Uwa, K. Sagawa and S. Hirota (2015). "The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases." J Radiat Res **56**(3): 577-582.

Furness, S., A. M. Glenny, H. V. Worthington, S. Pavitt, R. Oliver, J. E. Clarkson, M. Macluskey, K. K. Chan and D. I. Conway (2011). "Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy." Cochrane Database Syst Rev(4): CD006386.

Gan, H. K., L. J. Bernstein, J. Brown, J. Ringash, M. Vakilha, L. Wang, D. Goldstein, J. Kim, A. Hope, B. O'Sullivan, J. Waldron, A. R. Abdul Razak, E. X. Chen and L. L.

Siu (2011). "Cognitive functioning after radiotherapy or chemoradiotherapy for head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(1): 126-134.

Garcez, K., C. C. Lim, P. Whitehurst, D. Thomson, K. F. Ho, M. Lowe, A. Sykes, L. W. Lee, B. Yap and N. Slevin (2014). "Carotid dosimetry for T1 glottic cancer radiotherapy." Br J Radiol **87**(1038): 20130754.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und-mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. <http://www.gekid.de/>

Gillison, M. L., W. M. Koch, R. B. Capone, M. Spafford, W. H. Westra, L. Wu, M. L. Zahurak, R. W. Daniel, M. Viglione, D. E. Symer, K. V. Shah and D. Sidransky (2000). "Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers." J Natl Cancer Inst **92**(9): 709-720.

Givens, D. J., L. H. Karnell, A. K. Gupta, G. H. Clamon, N. A. Pagedar, K. E. Chang, D. J. Van Daele and G. F. Funk (2009). "Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **135**(12): 1209-1217.

Greco, A., A. Gallo, A. De Virgilio, C. Marinelli, G. F. Macri, M. Fusconi, G. Pagliuca and M. de Vincentiis (2012). "Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study." Clin Otolaryngol **37**(5): 376-381.

Gregoire, V., J. A. Langendijk and S. Nuyts (2015). "Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer." J Clin Oncol **33**(29): 3277-3284.

Gujral, D. M., N. Chahal, R. Senior, K. J. Harrington and C. M. Nutting (2014). "Radiation-induced carotid artery atherosclerosis." Radiother Oncol **110**(1): 31-38.

Gupta, T., J. Agarwal, S. Jain, R. Phurailatpam, S. Kannan, S. Ghosh-Laskar, V. Murthy, A. Budrukhar, K. Dinshaw, K. Prabhash, P. Chaturvedi and A. D'Cruz (2012). "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." Radiother Oncol **104**(3): 343-348.

Hanakita, S., A. Iijima, O. Ishikawa, K. Kamada and N. Saito (2011). "Treatment of a cervical carotid pseudoaneurysm that occurred years after laryngectomy and irradiation of a neck tumor." Neurol Med Chir (Tokyo) **51**(8): 588-591.

Hashibe, M., P. Brennan, S. Benhamou, X. Castellsague, C. Chen, M. P. Curado, L. Dal Maso, A. W. Daudt, E. Fabianova, L. Fernandez, V. Wunsch-Filho, S. Franceschi, R. B. Hayes, R. Herrero, S. Koifman, C. La Vecchia, P. Lazarus, F. Levi, D. Mates, E. Matos, A. Menezes, J. Muscat, J. Eluf-Neto, A. F. Olshan, P. Rudnai, S. M. Schwartz, E. Smith, E. M. Sturgis, N. Szeszenia-Dabrowska, R. Talamini, Q. Wei, D. M. Winn, D. Zaridze, W. Zatonski, Z. F. Zhang, J. Berthiller and P. Boffetta (2007). "Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." J Natl Cancer Inst **99**(10): 777-789.

Hess, D. R. (2004). "Retrospective studies and chart reviews." Respir Care **49**(10): 1171-1174.

Hoebbers, F., W. Heemsbergen, S. Moor, M. Lopez, M. Klop, M. Tesselaaar and C. Rasch (2011). "Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(3): e111-118.

Hommez, G. M., G. O. De Meerleer, W. J. De Neve and R. J. De Moor (2012). "Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis--a dosimetric analysis." Clin Oral Investig **16**(6): 1543-1547.

Hoy, M., A. Domer, E. K. Plowman, R. Loch and P. Belafsky (2013). "Causes of Dysphagia in a Tertiary-Care Swallowing Center." Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology **122**(5): 335-338.

Hsiao, K. Y., S. A. Yeh, C. C. Chang, P. C. Tsai, J. M. Wu and J. S. Gau (2010). "Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(3): 722-726.

Huang, C. G., L. A. Lee, K. C. Tsao, C. T. Liao, L. Y. Yang, C. J. Kang, K. P. Chang, S. F. Huang, I. H. Chen, S. L. Yang, L. Y. Lee, C. Hsueh, T. C. Chen, C. Y. Lin, K. H. Fan, T. C. Chang, H. M. Wang, S. H. Ng and T. C. Yen (2014). "Human papillomavirus 16/18 E7 viral loads predict distant metastasis in oral cavity squamous cell carcinoma." J Clin Virol **61**(2): 230-236.

Huang, S. H., B. Perez-Ordóñez, I. Weinreb, A. Hope, C. Massey, J. N. Waldron, J. Kim, A. J. Bayley, B. Cummings, B. C. Cho, J. Ringash, L. A. Dawson, L. L. Siu, E. Chen, J. Irish, P. Gullane, A. Hui, F. F. Liu, X. Shen, W. Xu and B. O'Sullivan (2013). "Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer." Oral Oncol **49**(1): 79-85.

Hutcheson, K. A., J. S. Lewin, D. A. Barringer, A. Lisec, G. B. Gunn, M. W. Moore and F. C. Holsinger (2012). "Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer." Cancer **118**(23): 5793-5799.

ICD-10 (2016). International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, Tenth Revision (ICD-10), Version: 2016, World Health Organisation.

Izdebski, K., C. G. Reed, J. C. Ross and R. L. Hilsinger, Jr. (1994). "Problems with tracheoesophageal fistula voice restoration in totally laryngectomized patients. A review of 95 cases." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **120**(8): 840-845.

Jan, J. C., W. H. Hsu, S. A. Liu, Y. K. Wong, C. K. Poon, R. S. Jiang, J. S. Jan and I. F. Chen (2011). "Prognostic factors in patients with buccal squamous cell carcinoma: 10-year experience." J Oral Maxillofac Surg **69**(2): 396-404.

Jereczek-Fossa, B. A., D. Alterio, J. Jassem, B. Gibelli, N. Tradati and R. Orecchia (2004). "Radiotherapy-induced thyroid disorders." Cancer Treat Rev **30**(4): 369-384.

Ji, R., Y. Pan, H. Yan, R. Zhang, G. Liu, P. Wang, Y. Wang, H. Li, X. Zhao and Y. Wang (2017). "Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease." BMC Neurol **17**(1): 120.

Johansson, S., H. Svensson and J. Denekamp (2002). "Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **52**(5): 1207-1219.

Joo, Y. H., K. J. Cho, J. O. Park, I. C. Nam and M. S. Kim (2012). "Factors influencing the outcomes of primary surgery with postoperative radiotherapy for pN2 oropharyngeal squamous cell carcinoma." Oral Oncol **48**(1): 90-94.

Kleinsasser, N. H., A. W. Sassen, M. P. Semmler, R. Staudenmaier, U. A. Harreus and E. Richter (2006). "[Does nicotine add to the carcinogenic strain of tobacco smoke?]." HNO **54**(5): 369-372, 374-365.

Kokemueller, H., M. Rana, J. Rublack, A. Eckardt, F. Tavassol, P. Schumann, D. Lindhorst, M. Ruecker and N. C. Gellrich (2011). "The Hannover experience: Surgical treatment of tongue cancer - A clinical retrospective evaluation over a 30 years period." Head Neck Oncol **3**: 27.

Kowalski, L. P. and A. Sanabria (2007). "Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence." Acta Otorhinolaryngol Ital **27**(3): 113-117.

Lam, W. W., K. H. Liu, S. F. Leung, K. S. Wong, N. M. So, H. Y. Yuen and C. Metreweli (2002). "Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis." Cerebrovasc Dis **13**(3): 168-173.

Langendijk, J. A., P. Doornaert, D. H. Rietveld, I. M. Verdonck-de Leeuw, C. R. Leemans and B. J. Slotman (2009). "A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer." Radiother Oncol **90**(2): 189-195.

Langendijk, J. A., P. Doornaert, I. M. Verdonck-de Leeuw, C. R. Leemans, N. K. Aaronson and B. J. Slotman (2008). "Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy." J Clin Oncol **26**(22): 3770-3776.

Lango, M. N., B. Egleston, C. Fang, B. Burtness, T. Galloway, J. Liu, R. Mehra, B. Ebersole, K. Moran and J. A. Ridge (2014). "Baseline health perceptions, dysphagia, and survival in patients with head and neck cancer." Cancer **120**(6): 840-847.

Lazarus, C. L. (2009). "Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **17**(3): 172-178.

Lee, C. C., Y. C. Su, H. C. Ho, S. K. Hung, M. S. Lee, W. Y. Chiou, P. Chou and Y. S. Huang (2011). "Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **81**(5): e833-838.

Lee, D. S., Y. S. Kim, J. S. Cheon, J. H. Song, S. H. Son, J. S. Jang, Y. N. Kang, J. H. Kang, S. L. Jung, R. Yoo le and H. S. Jang (2012). "Long-term outcome and toxicity of hypofractionated stereotactic body radiotherapy as a boost treatment for

head and neck cancer: the importance of boost volume assessment." Radiat Oncol **7**: 85.

Lee, T. F., S. A. Yeh, P. J. Chao, L. Chang, C. L. Chiu, H. M. Ting, H. Y. Wang and Y. J. Huang (2015). "Normal tissue complication probability modeling for cochlea constraints to avoid causing tinnitus after head-and-neck intensity-modulated radiation therapy." Radiat Oncol **10**: 194.

Lee, W. T., L. M. Akst, D. J. Adelstein, J. P. Saxton, B. G. Wood, M. Strome, R. S. Butler and R. M. Esclamado (2006). "Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation." Head Neck **28**(9): 808-812.

Leung, G. K., S. K. Chan and K. N. Hung (2007). "Triology of neurosurgical complications after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma." Surg Neurol **68**(4): 466-470.

Ley, J., T. Wildes, S. El-Mofty and D. Adkins (2014). "Metastasis occurring eleven years after diagnosis of human papilloma virus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma." Ecancermedicalsecience **8**: 480.

Li, C. S., U. Schminke and T. Y. Tan (2010). "Extracranial carotid artery disease in nasopharyngeal carcinoma patients with post-irradiation ischemic stroke." Clin Neurol Neurosurg **112**(8): 682-686.

Lukens, J. N., A. Lin, V. Gamerman, N. Mitra, S. Grover, E. M. McMenamin, G. S. Weinstein, B. W. O'Malley, Jr., R. B. Cohen, A. Orisamolu, P. H. Ahn and H. Quon (2014). "Late consequential surgical bed soft tissue necrosis in advanced oropharyngeal squamous cell carcinomas treated with transoral robotic surgery and postoperative radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **89**(5): 981-988.

Machtay, M., J. Moughan, A. Farach, E. Martin-O'Meara, J. Galvin, A. S. Garden, R. S. Weber, J. S. Cooper, A. Forastiere and K. K. Ang (2012). "Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(4): 983-989.

Machtay, M., J. Moughan, A. Trotti, A. S. Garden, R. S. Weber, J. S. Cooper, A. Forastiere and K. K. Ang (2008). "Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis." J Clin Oncol **26**(21): 3582-3589.

Malandraki, G. and J. Robbins (2013). Dysphagia. Handbook of Clinical Neurology. P. B. Michael and C. G. David, Elsevier. **110**: 255-271.

Meyer, F., A. Fortin, M. Gelinas, A. Nabid, F. Brochet, B. Tetu and I. Bairati (2009). "Health-related quality of life as a survival predictor for patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy." J Clin Oncol **27**(18): 2970-2976.

Meyer, F., A. Fortin, C. S. Wang, G. Liu and I. Bairati (2012). "Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(4): 1454-1462.

Michaud, D. S., S. M. Langevin, M. Eliot, H. H. Nelson, M. Pawlita, M. D. McClean and K. T. Kelsey (2014). "High-risk HPV types and head and neck cancer." Int J Cancer **135**(7): 1653-1661.

Morrissey, D. and R. Grigg (2011). "Incidence of osteoradionecrosis of the temporal bone." ANZ J Surg **81**(12): 876-879.

Moskovitz, J. M., J. Moy, T. Y. Seiwert and R. L. Ferris (2017). "Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review of Current and Emerging Therapeutic Options." Oncologist **22**(6): 680-693.

Nakamura, K., T. Sasaki, S. Ohga, T. Yoshitake, K. Terashima, K. Asai, K. Matsumoto, Y. Shioyama and H. Honda (2014). "Recent advances in radiation oncology: intensity-modulated radiotherapy, a clinical perspective." International Journal of Clinical Oncology **19**(4): 564-569.

Neugut, A. I., E. Robinson, W. C. Lee, T. Murray, K. Karwoski and G. J. Kutcher (1993). "Lung cancer after radiation therapy for breast cancer." Cancer **71**(10): 3054-3057.

Nguyen, N. P., P. Vos, U. Karlsson, P. Nguyen, S. Dutta, C. Lemanski, A. Ludin, S. Rose, L. M. Nguyen, H. Ward, S. Huang and S. Sallah (2007). "Quality of life following chemoradiation and postoperative radiation for locally advanced head and neck cancer." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **69**(5): 271-276.

Ogama, N., S. Suzuki, K. Umeshita, T. Kobayashi, S. Kaneko, S. Kato and Y. Shimizu (2010). "Appetite and adverse effects associated with radiation therapy in patients with head and neck cancer." Eur J Oncol Nurs **14**(1): 3-10.

Oskam, I. M., I. M. Verdonck-de Leeuw, N. K. Aaronson, D. J. Kuik, R. de Bree, P. Doornaert, J. A. Langendijk and C. R. Leemans (2010). "Quality of life as predictor of survival: a prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer." Radiother Oncol **97**(2): 258-262.

Paraskevas, K. I., A. D. Giannoukas and D. P. Mikhailidis (2009). "Irradiation-induced carotid artery stenosis: a preventable complication of neck radiotherapy?" Angiology **60**(3): 273-275.

Pavy, J. J., J. Denekamp, J. Letschert, B. Littbrand, F. Mornex, J. Bernier, D. Gonzales-Gonzales, J. C. Horiot, M. Bolla and H. Bartelink (1995). "Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1043-1047.

Pereira, E. B., T. Gemignani, A. C. Sposito, J. R. Matos-Souza and W. Nadruz, Jr. (2014). "Low-density lipoprotein cholesterol and radiotherapy-induced carotid atherosclerosis in subjects with head and neck cancer." Radiat Oncol **9**: 134.

Pickhard, A., M. Siegl, A. Baumann, M. Huhn, M. Wirth, R. Reiter, M. Rudelius, G. Piontek and G. Brockhoff (2014). "The response of head and neck squamous cell carcinoma to cetuximab treatment depends on Aurora kinase A polymorphism." Oncotarget **5**(14): 5428-5438.

Pignon, J. P., J. Bourhis, C. Domenge and L. Designe (2000). "Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer." Lancet **355**(9208): 949-955.

Pignon, J. P., A. le Maitre, E. Maillard, J. Bourhis and M.-N. C. Group (2009). "Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients." Radiother Oncol **92**(1): 4-14.

Plaschke, C. C., A. Gothelf, J. Gehl and I. Wessel (2016). "Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: a systematic review." Acta Oncol **55**(11): 1266-1272.

Porock, D., S. Nikoletti and F. Cameron (2004). "The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer." Cancer Nurs **27**(1): 71-78.

Pulte, D. and H. Brenner (2010). "Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis." Oncologist **15**(9): 994-1001.

Raab-Traub, N. (2015). "Nasopharyngeal Carcinoma: An Evolving Role for the Epstein-Barr Virus." Curr Top Microbiol Immunol **390**(Pt 1): 339-363.

Raguse, J. D., J. Hossamo, I. Tinhofer, B. Hoffmeister, V. Budach, B. Jamil, K. Johrens, N. Thieme, C. Doll, S. Nahles, S. T. Hartwig and C. Stromberger (2016). "Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **121**(3): 215-221 e211.

Ringash, J. (2014). "Facing head and neck cancer deaths head on: lessons for survival." Cancer **120**(10): 1446-1449.

Rubin, P., L. S. Constine, L. F. Fajardo, T. L. Phillips and T. H. Wasserman (1995). "Overview: Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(5): 1041-1042.

Rubino, C., F. de Vathaire, A. Shamsaldin, M. Labbe and M. G. Le (2003). "Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment." Br J Cancer **89**(5): 840-846.

Ruo Redda, M. G. and S. Allis (2006). "Radiotherapy-induced taste impairment." Cancer Treat Rev **32**(7): 541-547.

Seegenschmiedt, M. H., R.-P. Müller, K. Höffken, T. Junginger and H. Sauer (2000). "LENT-SOMA-Kriterien: Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie." Dtsch Arztebl International **97**(37): 2395-.

Shield, K. D., J. Ferlay, A. Jemal, R. Sankaranarayanan, A. K. Chaturvedi, F. Bray and I. Soerjomataram (2017). "The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012." CA Cancer J Clin **67**(1): 51-64.

Shune, S. E., L. H. Karnell, M. P. Karnell, D. J. Van Daele and G. F. Funk (2012). "Association between severity of dysphagia and survival in patients with head and neck cancer." Head Neck **34**(6): 776-784.

Skarsgard, D. P., P. A. Groome, W. J. Mackillop, S. Zhou, D. Rothwell, P. F. Dixon, B. O'Sullivan, S. F. Hall and E. J. Holowaty (2000). "Cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario, Canada, and the United States." Cancer **88**(7): 1728-1738.

Smith, G. L., B. D. Smith, S. H. Giordano, Y. C. Shih, W. A. Woodward, E. A. Strom, G. H. Perkins, W. Tereffe, T. K. Yu and T. A. Buchholz (2008). "Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation." Cancer **112**(6): 1371-1379.

Sobin, L. H. and C. Wittekind (2010). *TNM Classification of Malignant Tumours* (7th ed.). New York, NY, John Wiley & Sons.

Spector, M. E., K. K. Gallagher, E. Bellile, S. B. Chinn, M. Ibrahim, S. Byrd, E. J. Chanowski, H. M. Walline, J. S. Moyer, M. E. Prince, G. T. Wolf, C. R. Bradford, J. B. McHugh, K. Cordell, T. Carey, F. P. Worden, A. Eisbruch and D. B. Chepeha (2014). "Patterns of nodal metastasis and prognosis in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma." Head Neck **36**(9): 1233-1240.

Spector, M. E., K. K. Gallagher, E. Light, M. Ibrahim, E. J. Chanowski, J. S. Moyer, M. E. Prince, G. T. Wolf, C. R. Bradford, K. Cordell, J. B. McHugh, T. Carey, F. P. Worden, A. Eisbruch, D. B. Chepeha and P. University of Michigan Head Neck Specialized Program of Research Excellence (2012). "Matted nodes: poor prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma independent of HPV and EGFR status." Head Neck **34**(12): 1727-1733.

Speksnijder, C. M., A. van der Bilt, J. H. Abbink, M. A. Merckx and R. Koole (2011). "Mastication in patients treated for malignancies in tongue and/or floor of mouth: A 1-year prospective study." Head Neck **33**(7): 1013-1020.

Spellberg, B., D. Harrington, S. Black, D. Sue, W. Stringer and M. Witt (2013). "Capturing the diagnosis: an internal medicine education program to improve documentation." Am J Med **126**(8): 739-743.e731.

Strahlenschutzkommission (2011). *Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges*. Bonn, 251. Sitzung der Strahlenschutzkommission.

Straub, J. M., J. New, C. D. Hamilton, C. Lominska, Y. Shnayder and S. M. Thomas (2015). "Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy." J Cancer Res Clin Oncol **141**(11): 1985-1994.

Strojan, P., J. Corry, A. Eisbruch, J. B. Vermorken, W. M. Mendenhall, A. W. Lee, M. Haigentz, Jr., J. J. Beitler, R. de Bree, R. P. Takes, V. Paleri, C. G. Kelly, E. M. Genden, C. R. Bradford, L. B. Harrison, A. Rinaldo and A. Ferlito (2015). "Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate." Head Neck **37**(1): 134-150.

Strutz, J. and W. Mann (2001). "Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie." Dtsch Arztebl International **98**(21): 1390-.

Sudhoff, H. H., H. P. Schwarze, D. Winder, L. Steintraesser, M. Gorner, M. Stanley and P. K. Goon (2011). "Evidence for a causal association for HPV in head and neck cancers." Eur Arch Otorhinolaryngol **268**(11): 1541-1547.

Szeszko, B., K. Osowiecka, M. Rucinska, E. Wasilewska-Tesluk, K. Glinski and L. Kepka (2015). "Smoking during radiotherapy for head and neck cancer and acute mucosal reaction." Rep Pract Oncol Radiother **20**(4): 299-304.

Taibi, R., A. Lleshi, L. Barzan, F. Fiorica, M. Leghissa, E. Vaccher, P. De Paoli, G. Franchin, M. Berretta and U. Tirelli (2014). "Head and neck cancer survivors patients and late effects related to oncologic treatment: update of literature." Eur Rev Med Pharmacol Sci **18**(10): 1473-1481.

Tamura, M., K. Kogo, O. Masuo, Y. Oura, H. Matsumoto, K. Fujita, N. Nakao, Y. Uematsu, T. Itakura, M. Chernov, M. Hayashi, Y. Muragaki and H. Iseki (2013). "Formation and Rupture of the Internal Carotid Artery Aneurysm after Multiple Courses of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Management of the Skull Base Ewing Sarcoma/PNET: Case Report." J Neurol Surg Rep **74**(2): 111-117.

Terrell, J. E., D. L. Ronis, K. E. Fowler, C. R. Bradford, D. B. Chepeha, M. E. Prince, T. N. Teknos, G. T. Wolf and S. A. Duffy (2004). "Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **130**(4): 401-408.

Thalhammer, C., M. Husmann, C. Glanzmann, G. Studer and B. R. Amann-Vesti (2015). "Carotid artery disease after head and neck radiotherapy." Vasa **44**(1): 23-30.

Toftagen, C. (2012). "Threats to validity in retrospective studies." J Adv Pract Oncol **3**(3): 181-183.

Travis, E. L. (2001). "Organizational response of normal tissues to irradiation." Semin Radiat Oncol **11**(3): 184-196.

Tsai, C. J., T. M. Hofstede, E. M. Sturgis, A. S. Garden, M. E. Lindberg, Q. Wei, S. L. Tucker and L. Dong (2013). "Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **85**(2): 415-420.

Tureson, I. (1990). "Individual variation and dose dependency in the progression rate of skin telangiectasia." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**(6): 1569-1574.

Vainshtein, J. M., K. A. Griffith, F. Y. Feng, K. A. Vineberg, D. B. Chepeha and A. Eisbruch (2014). "Patient-reported voice and speech outcomes after whole-neck intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for oropharyngeal cancer: prospective longitudinal study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **89**(5): 973-980.

van Dijk, I. W., M. C. Cardous-Ubbink, H. J. van der Pal, R. C. Heinen, F. E. van Leeuwen, F. Oldenburger, R. M. van Os, C. M. Ronckers, A. Y. Schouten-van Meeteren, H. N. Caron, C. C. Koning and L. C. Kremer (2013). "Dose-effect relationships for adverse events after cranial radiation therapy in long-term childhood cancer survivors." Int J Radiat Oncol Biol Phys **85**(3): 768-775.

Van Gestel, D., D. Van Den Weyngaert, D. Schrijvers, J. Weyler and J. B. Vermorcken (2011). "Intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer: a European single-centre experience." Br J Radiol **84**(1000): 367-374.

Vermorcken, J. B., E. Remenar, R. Hitt, A. Kawecki, S. Rottey, L. Knierim, J. Schulten and R. Mesia (2014). "Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial." Journal of Clinical Oncology **32**(15_suppl): 6021-6021.

Vitolo, V., L. E. Millender, J. M. Quivey, S. S. Yom, N. R. Schechter, B. A. Jereczek-Fossa, F. Milani, R. Orecchia and P. Xia (2009). "Assessment of carotid artery dose in the treatment of nasopharyngeal cancer with IMRT versus conventional radiotherapy." Radiother Oncol **90**(2): 213-220.

Vriesendorp, H. M., R. Vriesendorp and F. J. Vriesendorp (1987). "Prediction of normal tissue damage induced by cancer chemotherapy." Cancer Chemother Pharmacol **19**(4): 273-276.

Wan, S., J. A. Parrish, R. R. Anderson and M. Madden (1981). "Transmittance of nonionizing radiation in human tissues." Photochem Photobiol **34**(6): 679-681.

Weber, C., S. Dommerich, H. W. Pau and B. Kramp (2010). "Limited mouth opening after primary therapy of head and neck cancer." Oral Maxillofac Surg **14**(3): 169-173.

Wichmann, G., C. Herchenhahn, A. Boehm, C. Mozet, M. Hofer, M. Fischer, M. Kolb and A. Dietz (2017). "HLA traits linked to development of head and neck squamous cell carcinoma affect the progression-free survival of patients." Oral Oncol **69**: 115-127.

Winslow, T. (2012). Pharynx Anatomy, National Cancer Institute.

Wolff K.-D., Bootz F., Beck J., Bikowski K., Böhme P., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., Gittler-Hebestreit N., Grötz K., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M., Lübke A., Mantey W., P. H. Nusser-Müller-Busch R., Paradies K., Reichert T., Reinert S., Schliephake H., Schmitter M., Singer S., Westhofen M., Wirz S. and W. M. (2012). "AWMF-Leitlinie - Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms." Leitlinienprogramm Onkologie(2.0).

Wu, Y., W. H. Hu, Y. F. Xia, J. Ma, M. Z. Liu and N. J. Cui (2007). "Quality of life of nasopharyngeal carcinoma survivors in Mainland China." Qual Life Res **16**(1): 65-74.

Yang, X., S. Tridandapani, J. J. Beitler, D. S. Yu, Z. Chen, S. Kim, D. W. Bruner, W. J. Curran and T. Liu (2014). "Diagnostic accuracy of ultrasonic histogram features to evaluate radiation toxicity of the parotid glands: a clinical study of xerostomia following head-and-neck cancer radiotherapy." Acad Radiol **21**(10): 1304-1313.

Yang, X., S. Tridandapani, J. J. Beitler, D. S. Yu, E. J. Yoshida, W. J. Curran and T. Liu (2012). "Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: an in vivo study of late toxicity." Med Phys **39**(9): 5732-5739.

Young, D., C. C. Xiao, B. Murphy, M. Moore, C. Fakhry and T. A. Day (2015). "Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV)." Oral Oncol **51**(8): 727-730.

Yuan, C., S. P. Yip, V. W. Wu, D. L. Kwong, I. W. Cheuk and M. Ying (2015). "Association between genetic polymorphisms and carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma." Radiat Oncol **10**: 39.

Zablotska, L. B. and A. I. Neugut (2003). "Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma." Cancer **97**(6): 1404-1411.

Zeller, J. L. (2006). "High suicide risk found for patients with head and neck cancer." Jama **296**(14): 1716-1717.

Zhao, Z., Y. Lan, S. Bai, J. Shen, S. Xiao, R. Lv, B. Zhang, E. Tao and J. Liu (2013). "Late-onset radiation-induced optic neuropathy after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma." J Clin Neurosci **20**(5): 702-706.

8 Abbildungsverzeichnis

8.1 Abbildungen

Abbildung 1: Anatomie des Pharynx.....	6
Abbildung 2: Einteilung der kollaren Lymphabflussgebiete.....	15
Abbildung 3: Einteilung von Akut- und Spättoxizität	20
Abbildung 4: Mechanismen und Entstehung der Spättoxizität.....	21
Abbildung 5: Zäher Schleim in Hypopharynx und Larynx bei Xerostomie	25
Abbildung 6: Osteoradionekrose	26
Abbildung 7: Bestrahlungsinduzierte Fibrose.....	27
Abbildung 8: Entstehung der Gruppen „Bestrahlung“ und „Kontrolle“	34
Abbildung 9: Geschlechterverteilung	37
Abbildung 10: Primärlokalisierung der Tumore	37
Abbildung 11: Verteilung der T-Stadien	38
Abbildung 12: Verteilung der N-Stadien	38
Abbildung 13: Verteilung der UICC-Stadien	39
Abbildung 14: Verteilung des Gradings	39
Abbildung 15: Verteilung der einzelnen Therapien in der Bestrahlungsgruppe	40
Abbildung 16: Verteilung der Raucher (Anteil an Gesamtkollektiv)	41
Abbildung 17: Verteilung des Alkoholkonsums (Anteil an Gesamtkollektiv)	41
Abbildung 18: Verteilung Spätschäden Bestrahlungsgruppe ohne Begrenzung.....	44
Abbildung 19: Verteilung Spätschäden Kontrollgruppe ohne Begrenzung	44
Abbildung 20: Verteilung Spätschäden Bestrahlungsgruppe FU max. 10 J.	45
Abbildung 21: Verteilung Spätschäden Kontrollgruppe FU max. 10 J.	45
Abbildung 22: Einfluss Bestrahlung auf Spätschäden	47
Abbildung 23: Einfluss Bestrahlung auf Carotisstenosen	48
Abbildung 24: Einfluss Bestrahlung auf Zweitkarzinome	48
Abbildung 25: Einfluss Bestrahlung auf Ösophagusstenosen	49
Abbildung 26: Einfluss Bestrahlung auf Osteoradionekrosen	49
Abbildung 27: Einfluss Bestrahlung auf Stimmprothesenlagerinsuffizienzen.....	50
Abbildung 28: Einfluss Bestrahlung auf Dysphagie	50
Abbildung 29: Einfluss Geschlecht auf Spätschäden	51
Abbildung 30: Einfluss unterschiedlicher Therapien auf Spätschäden	51
Abbildung 31: Einfluss Chemotherapie auf Spätschäden	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 32: Einfluss Operation auf Spätschäden.....	52
Abbildung 33: Einfluss Bestrahlung der LAW auf Spätschäden	53
Abbildung 34: Einfluss Rauchen auf Spätschäden	53
Abbildung 35: Einfluss Alkohol auf Spätschäden.....	54
Abbildung 36: LAW bestrahlt vs. Carotisschaden.....	55
Abbildung 37: LAW bestrahlt vs. Carotisstenose.....	55
Abbildung 38: OP vs. Carotisschaden	56
Abbildung 39: OP vs. Carotisstenose	56

8.2 Tabellen

Tabelle 1: T-Stadien Lippe und Mundhöhle.....	7
Tabelle 2: T-Stadien Oropharynx.....	7
Tabelle 3: T-Stadien Hypopharynx	8
Tabelle 4: T-Stadien Larynx.....	8
Tabelle 5: T-Stadien Supraglottis	8
Tabelle 6: T-Stadien Glottis	9
Tabelle 7: T-Stadien Subglottis.....	9
Tabelle 8: N-Stadien für die hier beschriebenen Kopf-Hals-Tumore	10
Tabelle 9: M-Stadien	10
Tabelle 10: UICC-Stadien in Abhängigkeit vom TNM-Status.....	10
Tabelle 11: Tumorigradung.....	11
Tabelle 12: Baseline-Charakteristika Teil 1	35
Tabelle 13: Baseline-Charakteristika Teil 2	42
Tabelle 14: Überlebenstabelle	42
Tabelle 15: Neuauftretene Spätschäden > 5. Jahre nach Diagnosestellung	43
Tabelle 16: Verteilung der Spätschäden.....	43
Tabelle 17: Zeit bis Spätfolge ohne Begrenzung	46
Tabelle 18: Zeit bis Spätfolge FU max. 10 J.	46

9 Publikationsverzeichnis

Buchberger, A.M.S., Tiefes, E., Pickhard, A. (2016). „Spättoxizität - worauf müssen wir bei langzeitüberlebenden Kopf-Hals-Tumorpatienten achten?“. Vortrag auf der 87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Düsseldorf, Deutschland.

Pigorsch S.U., Buchberger M., Tiefes E., Combs S.E., Bier H., Wolff K.-D., Pickhard A. (2016). „Late chronic toxicities of long-term survivors after multimodal therapy for head and neck cancer“. Vortrag auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Mannheim, Deutschland.

Tiefes, E., Buchberger, A.M.S., Pigorsch, S., Pickhard, A. (2016). „Spättoxizität - worauf müssen wir bei langzeitüberlebenden Kopf-Hals-Tumorpatienten achten?“. Poster auf der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie (SGORL). Luzern, Schweiz.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich allen voran bei meiner Betreuerin Frau Dr. Maria Buchberger für die hervorragende Betreuung und unerschöpfliche Geduld bedanken. Vor allem von Ihrer Seite gab es trotz ihres arbeitsintensiven Alltags und der zwischenzeitlichen Geburt ihrer Tochter immer sehr schnelle Rückmeldungen und Korrekturen.

Natürlich möchte ich auch meiner Doktormutter Frau PD Dr. Anja Pickhard für die Überlassung des Themas und die Einbindung in die Forschungsgruppe danken. Die regelmäßigen Besprechungen und Journal-Clubs haben mich immer vorangebracht. Dem kürzlich bedauerlicherweise unerwartet verstorbenen Leiter der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Herrn Professor Henning Bier (†) danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Abteilung durchzuführen und für die Einsicht und Überlassung der Patientendaten. Hier möchte ich mich auch beim Sekretariat der Abteilung, allen voran Frau Käser, für das Heraussuchen der Akten bedanken.

Aus der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie danke ich Frau Professor Stephanie Combs für die Einsicht in die Patientenakten der Abteilung und Frau Dr. Steffi Pigorsch für die Organisation der Akten, Möglichkeit zur Auswertung, inhaltliche Unterstützung und Motivation.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Auswahl der richtigen Teste danke ich Herrn Dr. Bernhard Haller aus dem IMSE.

Zuletzt danke ich meiner Schwester Katharina für das Korrekturlesen und meinen Eltern sowie Andreas, die mich alle während der nicht immer leichten und stressigen Zeit des Studiums und Anfertigen der Doktorarbeit neben der ersten Assistenzarztzeit unterstützt haben.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Elmar Tiefes
Geburtsdatum: 24.03.1988
Geburtsort: Aachen

Berufserfahrung

Seit 2018 Assistenzarzt Innere Medizin, Notfallzentrum München-Klinik Harlaching
Seit 2018 Country Manager sublimd
Seit 2016 Notarzt (Notarzt-Börse und Kassenärztliche Vereinigung Bayerns)
2017 Assistenzarzt Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden
2016 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin (BLÄK)
2016 Fachkunde Strahlenschutz (BLÄK)
2016 Assistenzarzt Kardiologie, Osypka-Herzzentrum, Kliniken Dr. Müller, München
2014-2016 Assistenzarzt Allgemeine Innere Medizin (mit Intensivstation), Internistische Klinik Dr. Müller, München

Ausbildung

2013 Zweites Staatsexamen, Approbation
2011 USMLE Step 1
2007-2013 Medizinstudium an der RWTH Aachen (Modellstudiengang)
2007 Allgemeine Hochschulreife
1998-2007 Gymnasium Bischöfliche Marienschule Mönchengladbach
2005-2006 Schulprojekt "business@school", (Boston Consulting Group)
2004-2005 Exchange student Highland High School, Highland, WI