

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Toxizität, Überlebensdaten und Rezidivmuster von Patienten mit Kopf-Hals-
Tumoren und postoperativer Radio- bzw. Radiochemotherapie in
intensitätsmodulierter Technik (IMRT) mit simultan integriertem Boost (SIB)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
David Jann
aus Klagenfurt

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Abstract	5
2. Einleitung	8
2.1. Epidemiologie	8
2.2. Anatomie, Lymphabfluss	9
2.3. Klinik	10
2.4. Diagnostik	11
2.5. Methoden der Radiotherapie	11
2.6. Tumorstadien und Differenzierung	13
2.7. Therapie	13
2.8. Zielsetzung	16
3. Material und Methoden	16
3.1. Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien	16
3.2. Risikogruppen und SIB-IMRT-Schemata	17
3.3. Bestrahlungsplanung	17
3.4. Chemotherapie	18
3.5. Nebenwirkungen	19
3.6. Karnofsky-Index	20
3.7. Dokumentation der Toxizität und Nachsorge	20
3.8. Rezidivanalyse	20
3.9. Statistische Methoden	20
4. Ergebnisse	21
4.1. Krankheits- und Therapiecharakteristika	21
4.2. Gesamtüberleben, Todesfälle, Nachbeobachtungszeit	22
4.3. Lokale und regionäre Kontrolle, Metastasen, Zweitkarzinome	23
4.4. Chemo- und Radiotherapie	26
4.5. Toxizitäten	26
4.6. Karnofsky-Index	28
4.7. Prognostische Faktoren	29
4.8. Rezidivmuster	30
5. Diskussion	31
5.1. Lokoregionäre Kontrolle und Rezidivanalyse	31
5.2. Toxizität	35

5.3. Prognosefaktoren	39
6. Zusammenfassung	41
7. Tabellen	42
8. Literaturverzeichnis	47

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Lymphknotenlevel	10
Abbildung 2: Gesamtüberleben	24
Abbildung 3: Lokale Kontrolle	24
Abbildung 4: Regionäre Kontrolle	25
Abbildung 5: Fernmetastasen	25
Abbildung 6: Lokoregionäre Kontrolle	26

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Zielvolumina	12
Tabelle 2: 5-Jahresüberleben aller Tumorlokalisationen in der Literatur	15
Tabelle 3: Ergebnisse: Patientencharakteristika	21
Tabelle 4: Ergebnisse: Toxizitäten nach CTCAE 2.0/3.0	27
Tabelle 5: Ergebnisse: Toxizität nach CTCAE 4.03	28
Tabelle 6: Ergebnisse: Toxizitäten ≥ 3 CTCAE	28
Tabelle 7: Ergebnisse: Karnofsky-Indices	28
Tabelle 8: Prognostische Faktoren in univariater Analyse	29
Tabelle 9: Rezidivmuster und Lokalisation	30
Tabelle 10: Überblick ausgewählter IMRT-Studien	33
Tabelle A: T-Stadien-Einteilung gemäß UICC/AJCC	42
Tabelle B: N-Stadien gemäß UICC	43
Tabelle C: UICC-Stadien	43
Tabelle D: Einteilung Akut- und Spätnebenwirkungen nach CTC 3.0	44
Tabelle E: Einteilung der Toxizität nach CTC 4.03	45
Tabelle F: Einteilung des Karnofsky-Index	45

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects
CTV	Clinical Target Volume
CTX	Chemotherapie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECE	Extracapsular Extension
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzeldosis
EGF	Epidermal Growth Factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii (und andere)
GORTEC	Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
GTV	Gross Tumor Volume
GÜ	Gesamtüberleben
Gy	Gray
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hochrisiko
i.v.	intravenös
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IR	Intermediärrisiko
KOF	Körperoberfläche

LENT-SOMA	Late Effects Normal Tissue- Subjective, Objective, Management, Analytic
LRK	Lokoregionäre Kontrolle
MLC	Multileafcollimator
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
o.g.	oben genannt
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PTV	Planning Target Volume
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultan Integrierter Boost
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
u.a.	und andere
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Abstract (Deutsch)

Einleitung: Beurteilung der Toxizitäten, Überlebensdaten und Rezidivmuster sowie Beschreibung von Prognosefaktoren bei adjuvanter, intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit simultan integriertem Boost (SIB) an Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Methodik: Aus einer Datenbank wurden 192 Patienten identifiziert, die zwischen Januar 2000 und Juni 2010 eine postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie an unserer Klinik erhalten haben und schließlich, nach Ausschluss von Patienten mit Zweittumoren oder anderem Dosiskonzept, 125 retrospektiv analysiert. Es wurden TNM-Stadium, Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index vor Therapiebeginn, Rezidive, Todesfälle sowie das Auftreten von Akut- und Spätnebenwirkungen dokumentiert und statistisch anhand von Kaplan-Meier-Kurven, Chi-Quadrat-Test, log rank-Test sowie univariaten Analysen mit Cox-Modellen und Rückwärtsselektion ausgewertet.

Ergebnisse: Die Patienten waren im Median bei Diagnose 58 Jahre alt, der Nachbeobachtungszeitraum lag im Median bei 4,8 Jahren. 76 Patienten fielen in die Hochrisikogruppe. 65 (85%) davon erhielten die kombinierte Radiochemotherapie mit 54/63,9 Gy Gesamtdosis und Cisplatin/5-FU oder MMC. 49 Patienten fielen in die Intermediärrisiko-Gruppe und erhielten ausschließlich eine Radiotherapie mit 50/56 Gy Gesamtdosis. Das Gesamtüberleben zeigte in der Hochrisikogruppe 2- und 5-Jahres-Werte von 73% und 69%, in der Intermediärrisiko-Gruppe 92% und 84%; die 5-Jahres lokale Kontrolle lag bei 90% (HR) und 83% (IR), regionäre Kontrolle bei 88 und 97%, lokoregionäre Kontrolle lag bei 86% und 81%, das metastasenfreie Überleben bei 78% und 88%. Es wurden 42 Todesfälle beobachtet, zumindest 24 davon tumorbedingt. 15 Patienten hatten ein loko-regionäres Rezidiv. In der Hochrisikogruppe trat bei 46% der Patienten mindestens eine Akuttoxizität CTCAE \geq Grad 3 auf, die bei der letzten Nachsorgeuntersuchung bei 10% der Patienten persistierte, im Vergleich mit 39 % und 4 % in der intermediären Risikogruppe.

Schlussfolgerung: Die postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie in intensitätsmodulierter Technik mit simultan integriertem Boost zeigt eine hervorragende lokoregionäre Kontrolle und insgesamt sehr gute und mit der Literatur vergleichbare Ergebnisse. Die Therapie wurde meistens gut toleriert, Akuttoxizitäten in der Hochrisikogruppe waren relativ häufig, im

zeitlichen Verlauf nach Abschluss der Therapie aber in der Mehrzahl regredient. Die Mehrzahl der Rezidive trat im Hochdosis-Bereich auf.

In einer retrospektiven Studie besteht aufgrund eines langen Analysezeitraums und fehlender bzw. immer sehr subjektiver Dokumentation von z.B. Toxizitäten ein statistischer Bias. Die inhomogene Verteilung von Tumorlokalisationen und die große Varianz in der Nachbeobachtung erfordern eine Bestätigung der Ergebnisse in prospektiven Studien.

Schlagwörter: Kopf-Hals-Tumoren, postoperativ, IMRT, Simultan Integrierter Boost, Toxizität, Spät morbidity, Überleben, Rezidive

Abstract (English)

Objectives: Evaluation of toxicity, survival, patterns of failure and prognostic features of adjuvant, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients with squamous cell carcinoma (SCC).

Materials and methods: 192 patients were treated with adjuvant SIB-IMRT with or without concurrent chemotherapy at our institute between January 2001 and June 2010. After excluding patients with secondary malignancies or a different radiotherapy concept, 125 have been retrospectively analyzed. TNM staging, age, sex, Karnofsky performing score before treatment, patterns of failure, cases of death as well as acute and late toxicity were documented and statistically analyzed with Kaplan-Meier estimators, Chi Square Pearson and Log Rank, univariate analysis with Cox proportional hazard models and the backward selection method.

Results: Median age was 58 years, median follow-up was 4.8 years. 76 patients presented high-risk features. 65 (85%) out of them underwent concurrent chemo-SIB-IMRT with a radiation dose of 54/63.9 Gy and cisplatin/5-FU or MMC. 49 patients were intermediate risk and underwent SIB-IMRT with a dose of 50/56 Gy. 2- and 5-year overall survival rates in the high-risk group were 73% and 69%, respectively, compared with 92% and 84% in the intermediate risk group. Corresponding 5-year-LRC rates were 86% and 81%, local control 90 and 83%, regional control 88 and 97%, metastasis free survival 78% and 88%, respectively. 42 died through the observation period. Acute toxicity CTCAE \geq grade 3 was seen in 46% and 39% in the HR- and IR-group, respectively; late toxicity in 10% and 4%.

Conclusions: Adjuvant SIB-IMRT with or without concurrent chemotherapy shows excellent LRC rates and very good results compared to the literature. The treatment was well tolerated and acute toxicities were often observed in the high-risk group, however, recovered in most cases within weeks. Loco-regional failures mostly occurred in the high-dose region. A statistical bias in this retrospective analysis due to the long follow-up period and missing or subjective documentation of i.e. toxicities is evident. Due to the inhomogeneous distribution of tumor sites and the big variance in follow-up, our results need to be confirmed in future, prospective studies.

Keywords: head and neck cancer, postoperative, IMRT, simultaneously integrated boost, toxicity, late morbidity, survival, patterns of failure

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Die GeKiD (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland) geht im Jahr 2010 von 480.176 neu aufgetretenen Krebserkrankungen in Deutschland aus, für den Mund-Rachen-Raum von 9.802 neuen Fällen bei Männern und 3.442 bei Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt 2008 bei 61 Jahren für Männer und 66 für Frauen. Bei der Mortalität zeigen sich im Jahre 2010 Zahlen von rund 5.000 Personen mit Mund-Rachen-Tumoren. Damit stellen Neubildungen im Mund-Rachen-Bereich mit 2,8% an den Gesamtneuerkrankungen in 2010 eine kleine Gruppe dar, wohl aber sind sie seit Jahren bei Männern hinter Prostata, Darm, Lunge und Harnblase die fünfthäufigsten Tumoren, bei Frauen rangieren sie weit hinter Brust, Darm und Lunge am 15. Platz. An Tumoren des Kehlkopfes sind 2010 3.199 Männer und 377 Frauen erkrankt. (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., 2011; Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Speicheldrüsentumoren machen dagegen nur rund 0,2% aller malignen Tumoren aus (Reiß, 2009). Im Vergleich zu den übrigen europäischen Ländern liegt Deutschland bei den Neuerkrankungen im Mund-Rachen-Bereich auf Platz 3 bei den Männern und Platz 7 bei den Frauen. Deutschlandweit zeigt sich bei Mund-Rachen-Tumoren eine gleichbleibende Inzidenz, eine Prognose für das Jahr 2012 zeigt nur gering steigende Neuerkrankungsraten. Die standardisierte Erkrankungsrate beträgt 2012 für Männer geschätzte 19,2/100.000 und für Frauen 6,2/100.000. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen für Frauen (59%) wesentlich bessere Werte als für Männer (44%), was vor allem auf den niedrigeren Alkohol- und Tabakkonsum und die Erkennung in früheren Tumorstadien zurückzuführen ist (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Zu den Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren, neben Alkohol- und Tabakkonsum, zählen auch eine Epstein-Barr-Virus (EBV)-, insbesondere im Nasopharynx- und Speicheldrüsenbereich, oder Humane Papillomaviren (HPV)-Infektion bei Tumoren im Oropharynx. Durch HPV-Viren ausgelöste Tumoren zeigen einen günstigeren Krankheitsverlauf (Gillison et al., 2012). Daneben spielen Exposition gegen Asbest, Blei, Nickel, Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe und gegen ionisierende Strahlen eine eher untergeordnetere Rolle (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012; Reiß, 2009).

2.2. Anatomie, Lymphabfluss

Etwa 30% aller Kopf-Hals-Tumore betreffen die Mundhöhle (Reiß, 2009). Die Mundhöhle besteht aus den Alveolarfortsätzen, der Zunge bis zu den Papillae vallatae, dem Mundboden und dem harten Gaumen (Boenninghaus und Lenarz, 2005). Die Metastasierung über den Lymphweg geschieht primär in die submandibulären, oberen und mittleren jugulären sowie submentalen Lymphknoten. Bei Diagnosestellung zeigt sich ein Lymphknotenbefall in ca. 30-40% der Fälle, 8-15% der Patienten weisen einen bilateralen Befall auf (Reiß, 2009). Den Nasopharynx bildet die Rückseite des weichen Gaumens, ein Teil der Schädelbasis und des Keilbeinkörpers und die Tonsilla pharyngea (Boenninghaus und Lenarz, 2005). In diesem Bereich ist das Auftreten okkult zervikaler Metastasen besonders hoch, daher sollte auch bei N0-Status eine Radiotherapie empfohlen werden (Reiß, 2009). Der Oropharynx, den rund 20% aller Kopf-Hals-Tumoren befallen, umfasst weichen Gaumen, Uvula, Tonsilla palatina, Zungengrund und die Valleculae epiglotticae (Boenninghaus und Lenarz, 2005; Reiß, 2009). Der Lymphabfluss umfasst, neben den Stationen der Mundhöhle, noch die unteren jugulären, parapharyngealen und supraklavikulären Lymphknoten, die alle in rund 45-75% der Fälle bei Erstdiagnose befallen sind, in 7-32% bilateral (Reiß, 2009). Der Hypopharynx enthält den Aditus laryngis. Der Oberrand wird von der Epiglottis und seitlich von den Plicae aryepiglotticae gebildet, zu den Seiten liegt der Recessus piriformis mit der Plica nervi laryngei (Drenckhahn und Waschke, 2008). Zur Einteilung wird zwischen Malignomen des Recessus piriformis (70% aller Tumoren), der Hypopharynxhinterwand (25%) und der Postkrikoidgegend (5%) unterschieden (Boenninghaus und Lenarz, 2005; Reiß, 2009). Die Metastasierung geschieht primär in die oberen und mittleren jugulären Lymphknoten, die bei Diagnose bereits zu 60-70% befallen sind, in 10% bilateral (Reiß, 2009). Der Larynx wird in drei Etagen unterteilt: Der supraglottische Raum reicht vom Kehlkopfeingang bis zu den Plicae vestibulares und umfasst die Plicae aryepiglotticae und Plica interarytaenoidea. Der glottische Raum liegt zwischen den Stimmlippen und umfasst vordere und hintere Kommissur; der subglottische Raum reicht von unterhalb der Stimmlippen bis zum Unterrand des Ringknorpels (Waldeyer, 2003; Reiß, 2009). Supraglottische Tumoren metastasieren entlang der oberen Thyreoidgefäße, oft bilateral in die Segmente II und III (siehe Abb.1). Da die Glottis fast keine Lymphgefäße aufweist, sind nur 8% der Patienten im T1/2-Stadium von einer lymphogenen Metastasierung betroffen. Wenn, dann ist fast immer der Delphi-Knoten betroffen, der den Abfluss weiter über die paratrachealen Lymphknoten ins Mediastinum leitet. Subglottische Karzinome metastasieren ebenso über diesen Weg (Reiß, 2009).

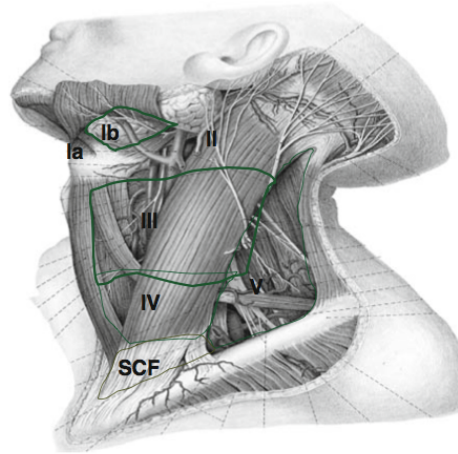


Abb. 1: Lymphknotenlevel (Hoskin, 2012; S.378)

Zu den Speicheldrüsen zählen Glandula parotidea, vor und unter dem Gehörgang in der Fossa retromandibularis und auf dem Musculus masseter, Glandula submandibularis, auf dem M. mylohyoideus und M. digastricus, und Glandula sublingualis, im Mundboden (Boenninghaus und Lenarz, 2005). Am häufigsten sind Malignome der Parotis (80%). Je nach Lage können sie in alle zervikalen Lymphknoten metastasieren, besonders häufig die „high grade“-Tumoren (Reiß, 2009).

Zur Pathologie lässt sich sagen, dass es sich im Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxbereich zu 90-95% um Plattenepithelkarzinome handelt, des Weiteren kommen Adenokarzinome, Lymphome, anaplastische bzw. lymphoepitheliale Karzinome und Sarkome in diesem Bereich vor. Bei den Speicheldrüsen ist das häufigste Malignom das Mukoepidermoidkarzinom (rund 20%), gefolgt von adenoid-zystischen Karzinomen, Adenokarzinomen und selten Plattenepithelkarzinomen (Reiß, 2009).

2.3. Klinik

Zur Klinik bei Tumoren der Mundhöhle gehören, nach einer oft langen asymptomatischen Periode, brennende Schmerzen, verstärkt beim Schlucken, übermäßiger Speichelfluss, Mundgeruch und eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge. Bei Malignomen im Oropharynx beschreiben die Patienten oft einseitige Schluckbeschwerden und Otagien. Im Bereich des Nasopharynx stehen Tubenventilationsstörungen, Epistaxis, Rhinorrhö, behinderte Nasenatmung und später Schädelbasisdestruktion und Hirnnervenausfälle im Vordergrund; im Hypopharynx- und Larynxbereich sind es vor allem Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Druckgefühl, wobei beim Hypopharynx oft erst die Lymphknotenmetastasen als schmerzlose Schwellung im Kieferwinkel symptomatisch werden. Ausgeprägte Schmerzen und Kieferklemme, sowie

Schilddrüsen- oder Stimmbandinfiltation treten erst in späten Stadien auf. Speicheldrüsenmalignome werden durch Schmerzen, Fixierung des umliegenden Gewebes sowie eine Fazialisparese auffällig (Boenninghaus und Lenarz, 2005; Reiß, 2009).

2.4. Diagnostik

Zur Diagnostik zählen, neben einer ausführlichen Anamnese und Identifizierung von Risikofaktoren, die Dokumentation von Alkohol- und Tabakmengen, die Inspektion und HNO-ärztliche endoskopische Untersuchung von Mundhöhle, Rachen, Larynx und Nasopharynx. Bei Tumoren des Nasopharynx können ggf. Hörprüfungen indiziert sein. Standard ist die Probebiopsie von verdächtigen Läsionen und ggf. die Feinnadelbiopsie bei submukösen Läsionen sowie anschließend die Panendoskopie in Intubationsnarkose mit mehreren Probeentnahmen. Für ein komplettes Tumorstaging wird eine Computertomographie des Halses, eine Sonographie der Halsweichteile und des Abdomens und eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt. MRT-Aufnahmen von Hals/Kopf können einerseits, im Kieferbereich bei Zahnimplantaten, bessere Qualität, andererseits, z.B. beim Nasopharynxkarzinom, eine Beurteilung der Ausbreitung in Hirn oder entlang von Hirnnerven verbessern. Im fortgeschrittenen Stadium sind ein CT des Thorax und des Kopfes, ggf. eine Skelettszintigraphie, zur Komplettierung des Stagings durchzuführen (Reiß, 2009).

2.5. Methoden der Radiotherapie

Standard in der modernen Radiotherapie heute ist eine dreidimensionale, intensitätsmodulierte (IMRT) oder auch volumetrisch modulierte Arc (VMAT) –Bestrahlung, basierend auf der Computertomographie des Patienten in Bestrahlungslage mit entsprechenden Lagerungsmitteln (Maske, Kniefix, Fußfix, ggf. Zungensuppressor), mit oder ohne i.v.-Kontrastmittel. In der Planungsphase werden die Zielvolumina GTV, CTV und PTV (siehe Tabelle 1) sowie die Risikoorgane (z.B. Ohrspeicheldrüsen, Mundhöhle, Rückenmark/Spinalkanal, Hirnstamm, Larynx, Lippen, Nervi optici, Chiasma, Bulbus oculi, Innenohr) in den axialen Schichten der CT-Aufnahme konturiert. Die Planung der Bestrahlung erfolgt, anders als in der 3-D-konformalen Bestrahlungsplanung, wo zuerst die Feldanordnung und Abdeckung der Zielvolumina erfolgt, bei der intensitätsmodulierten Bestrahlung als inverse Planung. Hier werden bereits vor Dosisberechnung sowohl die Zielvolumina, als auch die Risikoorgane mit Prioritäten und Strafen belegt, um sowohl die Dosisabdeckung, als auch die Schonung der Risikoorgane zu erreichen (Hoskin, 2012). Die IMRT ist eine Methode, bei der, neben der Feldgröße, auch die Intensität der Strahlen im Feld gesteuert werden kann. Das geschieht

entweder durch sich während der Bestrahlung bewegende Multileafcollimatoren (MLC) („sliding window“-IMRT) oder durch Unterbrechung des Strahles mit anschließender Leafbewegung („step and shoot“-IMRT). Eine typische Kopf-Hals-IMRT- Bestrahlung erfolgt über 5-9 Felder, um dann eine gleichmäßige Dosis zu schaffen, die dem PTV angeformt wird und somit eine höhere Konformität erreicht (Butler et al., 1999; O’Sullivan et al., 2012; Hoskin, 2012). Dadurch können auch komplexere, unregelmäßige Volumen und konkave Strukturen besser bestrahlt und daneben ein besseres „sparing“, also ein Schutz der o.g. Risikoorgane, erreicht werden (O’Sullivan et al., 2012). Im Gegensatz zur IMRT mit sequentiellem Boost erfolgt bei der SIB-IMRT die Bestrahlung in einem Plan. So können unterschiedliche Dosen während einer Bestrahlung abgegeben werden, d.h., wie in der vorliegenden Studie, zwei Zielvolumina zwei unterschiedliche Dosen pro Fraktion erhalten, der Bereich des Tumors (CTV 1.Ordnung) dabei die höchste, den so genannten „simultan integrierten Boost“ (Butler et al., 1999).

Volumen	Beschreibung
Gross tumor volume (GTV)	Die Ausdehnung und Lokalisation des Primärtumors (in der definitiven Situation)
Clinical target volume (CTV)	GTV und/oder die subklinische mikroskopische Tumorausbreitung (zurückgezogen von anatomischen Grenzen, z.B. Knochen); ist das eigentliche zu behandelnde Volumen in kurativer oder palliativer Absicht
Planning target volume (PTV)	Geometrisches Konzept, das die Strahlendosis an das zu behandelnde CTV anpasst

Tabelle 1: Zielvolumina (Hoskin, 2012; Seite 28)

Die erste Radiotherapie in IMRT-Technik wurde an der Charité im Jahre 1999 an Prostatapatienten durchgeführt. Zunächst wurden stark steigende Zahlen beobachtet, im Kopf-Hals-Bereich im Jahr 2007 mit knapp 200 behandelten Patienten pro Jahr, seit April 2011 sind die Zahlen rückläufig, da seither in rund 90-95% der Fälle die VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) zum Einsatz kommt, d.h. eine IMRT-Technik mit dynamischen MLC-Bewegungen, kombiniert mit gleichzeitiger Rotation des Strahlerkopfes (359°), welcher auch bedeutend schneller bestrahlen kann als die herkömmliche IMRT (Vanetti et al., 2009). Die Tomotherapie, die seit 2008 an der Charité im Einsatz ist, ist ebenfalls ein Arc-basiertes, aber helikales Bestrahlungsgerät mit integriertem Bildgeber (Computertomographie). Arc-basierte Techniken haben den Vorteil der besseren Organschonung. Bei der Tomotherapie ist die mittlere

Dosis für den Spinalkanal, die Parotiden etc. 2% niedriger als bei VMAT und 5,2% niedriger als bei der herkömmlichen IMRT (Rao et al., 2009).

2.6. Tumorstadien und Differenzierung

Die Einteilung der Tumoren erfolgt gemäß den TNM-Stadien und den Stadien der UICC/AJCC (siehe Tabellen A-C im Anhang).

Plattenepithelkarzinome werden nach dem WHO-Gradingsscore, wie folgt, nach Differenzierung, Pleomorphie und Mitoseaktivität eingeteilt (Dworak, 1991):

G1: gut differenziert

G2: mäßiggradig differenziert

G3: schlecht differenziert

G4: undifferenziert

2.7. Therapie

Grundsätzlich können Kopf-Hals-Tumoren, in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und -größe sowie dem Allgemeinzustand des Patienten, entweder primär operiert oder primär radio- bzw. radiochemotherapiert werden (Reiß, 2009). Voraussetzung für die Therapie ist eine Empfehlung durch ein interdisziplinäres Team im Rahmen einer Tumorkonferenz mit Vertretern der Chirurgie, Radiologie, Radioonkologie, Onkologie, Pathologie und ggf. Neurochirurgie und Ophthalmologie. Grundsätzlich ist eine primäre Radiotherapie, z.B. bei Patienten mit Tumoren der Stadien UICC III/IV indiziert, wenn der Tumor als inoperabel bzw. nicht sinnvoll operabel eingestuft wird, bzw. UICC I/II, oder wo die Begleiterkrankungen eine Operation nicht zulassen. Die Therapie sollte im UICC-Stadium III/IV, wenn immer möglich, als primär kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden, da dies das Gesamtüberleben deutlich (>10% Überlebensvorteil) verbessert (Bourhis et al., 2007; Pignon et al., 2009). Wenn Tumore primär operiert werden, soll immer eine Chirurgie der Lymphabflusswege durchgeführt werden. Diese kann als radikale Neck-Dissection (Level I-V und Entfernung von M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna, N. accessorius), als modifiziert radikale Neck-Dissection (Level I-V; bei zervikalen Lymphknotenmetastasen, bilateral bei Mittellinienüberschreitung des Tumors und bei Tumoren von Zunge und Mundboden) oder als elektive Neck-Dissection (bei Tumorfreiheit der Halslymphknoten) durchgeführt werden (Reiß, 2009; Hansen und Roach, 2010). Nach operativer Therapie sollen Patienten, in Abhängigkeit ihres Risikoprofils (niedrig, intermediär, hoch), eine adjuvante Therapie bekommen. Risikoadaptiert sind entweder keine weitere Therapie (niedriges Risiko: pT1-2, pN0-1, R0, L0, V0), eine adjuvante Strahlentherapie (intermediäres Risiko, IR:

pT3-4 und/oder \geq pN2, L1,V1) oder eine adjuvante Radiochemotherapie (hohes Risiko, HR: R1, extrakapsuläres Tumorwachstum durch die Lymphknotenkapsel) indiziert (Cooper et al., 2004; Cooper et al., 2012; Bernier et al., 2004). Patienten mit hohem Risiko, d.h. pT3-4, pN2-3, kapselüberschreitendes Tumorwachstum durch den Lymphknoten und positiven Resektionsrändern, sollen eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten (Hansen und Roach, 2010; Ko und Citrin, 2009; Cooper et al., 2012). Das Konzept der Risikofaktoren wurde in den 1990er Jahren von Peters et al. entwickelt (Peters et al., 1993), wo neben ECE, ein Primarius in der Mundhöhle, PNI (perineurale Invasion), positive Resektionsränder und über 2 befallene Lymphknoten als Faktoren für erhöhtes lokales Rezidivrisiko identifiziert wurden. Standard in der postoperativen, kurativen Radiotherapie sind normofraktionierte Bestrahlungen à 1,8-2 Gy, 5 Mal die Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60-66 Gy (Hansen und Roach, 2010). In der IMRT-Technik mit simultan integriertem Boost sind verschiedene Dosiskonzepte vorhanden: In der GORTEC 2004-03 Studie wurden Patienten mit 66 Gy auf das postoperative Hochrisikogebiet und 50 Gy auf die Lymphabflusswege bestrahlt (Toledano et al., 2012). Ein ähnliches Konzept findet man bei Nutting et al. mit einem Dosiskonzept von 1,8/2 Gy bis 54/60 Gy bzw. 1,8/2,17 bis 54/65 Gy bei makroskopischem Resttumor (Nutting et al., 2011). Zwei weitere Studien zur postoperativen SIB-IMRT (Geretschläger et al., 2012; Studer et al., 2006) werden später im Text noch beschrieben. Ein positiver Einfluss einer kombinierten Radiochemotherapie wurde in vielen Studien eindeutig nachgewiesen (Cooper et al., 2004; Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2012). Welches Chemotherapie-Protokoll das effektivste ist, ist noch unklar. Eine der ersten Studien, die einen Überlebensvorteil gegenüber einer reinen Radiotherapie gezeigt hat, war Bachaud et al. im Jahre 1996 (Bachaud et al., 1996), wo 7-9 mal Cisplatin 50mg/m² KOF verabreicht wurde. In den 1990er Jahren zeigten zwei große prospektive randomisierte Studien im Auftrag von EORTC und RTOG (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004) den positiven Effekt auf Überleben und lokoregionäre Kontrolle von Cisplatin 100mg/m² KOF an den Tagen 1, 23 und 43 der Radiotherapie. Daraufhin wurden Platin-basierte Chemotherapeutika, als Einzelsubstanzen verabreicht, zum Standard in der postoperativen Therapie bei Hochrisikogegebenheiten. Die Addition von 5-FU zeigt keine eindeutige Verbesserung der Behandlung (Bourhis et al., 2004). Bei Kontraindikationen für Cisplatin wird heute, neben Carboplatin in der Primärsituation und in der metastasierten oder Rezidivsituation, auch standardmäßig der EGFR-Inhibitor Cetuximab angewandt (Wong et al., 2011). Die EORTC-Studie (Bernier et al., 2004) zeigte für die Hochrisikopatienten 5-Jahres-Überlebensraten von 53 bzw. 40% und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben von 47 bzw. 36 % (RCT vs. RT). Die RTOG- Studie berichtete 2-Jahres- lokoregionäre Kontrollraten von 82 bzw.

72% (RCT vs. RT). Das krankheitsfreie Intervall nach 5 Jahren war für die RCT ebenso besser (78 vs. 61%), das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant (Cooper et al., 2004). Ein gemeinsames Paper von Cooper und Bernier konstatierte, dass Patienten mit ECE und/oder mikroskopisch involvierten Resektionsrändern eindeutig von einer kombinierten Radiochemotherapie profitieren, Patienten mit UICC- Stadium III/IV, perineuraler Invasion und V+ zeigten einen Trend dahingehend, Patienten mit ≥ 2 befallenen Lymphknoten, ohne ECE als einzigen Risikofaktor, jedoch nicht (Bernier, Cooper et al., 2005). Die 2012 publizierten Langzeitergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede bei RT vs. RCT. Lediglich für die Subgruppe von Patienten mit ECE und/oder involvierten Resektionsrändern konnten bessere 10-Jahres Lokal-Rezidivraten (33,1 vs. 21%, $p=0.02$), krankheitsfreie Überlebensraten (12,3 vs. 18,3%, $p=0.05$), aber keine signifikanten Ergebnisse im Gesamtüberleben (19,6 vs. 27,1%, $p=0.07$) durch eine Radiochemotherapie gezeigt werden, was den Trend der Studie aus 2004 bestätigte (Cooper et al., 2012). Eine aktuellere matched-pair Analyse zeigt, dass bei fortgeschrittenen Stadien (UICC III/IV) die postoperative RT bzw. RCT einen fast gleichen, nur minimal besseren Effekt zeigt wie die primäre RCT. Nach 3 Jahren liegen Gesamtüberleben bei 63 vs. 60%, lokoregionäre Kontrolle bei 67 vs. 65% und Metastatenfreiheit bei 75 vs. 72%. Prognostische Parameter für das Gesamtüberleben sind dabei Histologie, Karnofsky-Index vor Therapie, T- und N-Stadium (Rades et al., 2011).

Zusammenfassend eine Tabelle mit den 5-Jahres-Überlebensraten aller Lokalisationen aus der Literatur.

Lokalisation	T-Stadium	5-Jahres-GÜ %
Larynx		
Glottisch	1	90
	2	75
	3	55
	4	34
Supraglottisch	1	71
	2	62
	3	55
	4	25
Subglottisch	1-4	42
Mundhöhle	1-2	80
	3-4	35-50
Oropharynx	1-2	90-95
	3-4	50
Hypopharynx	1-2	30-40
	3-4	0-20
Speicheldrüsen	alle	20-90

Tabelle 2: 5-Jahres-Gesamtüberleben (Reiß, 2009)

2.8. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Beurteilung der Kontroll- und Überlebensraten, der Akut- und Langzeitnebenwirkungen und des Rezidivmusters von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, die postoperativ ein intermediäres (IR) oder ein hohes Rezidivrisiko (HR) aufwiesen und deshalb eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (SIB-IMRT) oder Radiochemotherapie (C-SIB-IMRT) mit simultan integriertem Boost an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Campus Virchow Klinikum und Charité Campus Mitte erhalten haben. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte das Auftreten von Akut- und vor allem Spätnebenwirkungen, sowie die lokale, regionäre (nodale) und fernmetastasenfreie Kontrollrate sowie das Gesamtüberleben risikoadaptiert (IR vs. HR) evaluiert werden. Weiters sollten mögliche prognostische Faktoren wie Tumorlokalisierung und - Stadium, histopathologischer Differenzierungsgrad, Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index vor Therapiebeginn identifiziert werden. Das an unserer Institution standardisierte postoperative SIB-IMRT (IR-Patienten)- und C-SIB-IMRT (HR-Patienten)- Therapiekonzept für Kopf-Hals-Tumoren sollte dadurch im Sinne von Wirksamkeit und Sicherheit evaluiert werden.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und ohne Bedenken freigegeben. In der vorliegenden Studie wurden 192 Patienten evaluiert, die zwischen Januar 2001 und Juni 2010 eine postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie (in SIB-IMRT-Technik mit simultan integriertem Boost) bei Kopf-Hals-Tumoren an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité am Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte erhalten haben und folgende weitere Kriterien erfüllt haben:

- Plattenepithelkarzinom des Oropharynx, der Mundhöhle, des Hypopharynx, des Larynx und der Parotis in den Stadien T1-4, N0-3, M0
- Kurativ intendierte chirurgische R0/R1- Tumorresektion mit oder ohne Neck-Dissection
- Adjuvante SIB-IMRT oder C-SIB-IMRT am Clinac-, DHX- Linearbeschleuniger oder am Tomotherapiegerät mit 6 MV Photonen

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen folgende Kriterien vorlagen:

- Fernmetastasierung (M1)
- Vorhergehende Strahlentherapie

67 Patienten wurden im Nachhinein ausgeschlossen. Die Gründe dafür waren:

- vorausgehende Tumorerkrankung (n=14)
- andere Histologie (n=9)
- Radiotherapie mit SIB-IMRT-Konzept in abweichender Dosierung (n=36)
- CUP (cancer of unknown primary)- Syndrom (n=3)
- Karzinom des Nasopharynx (n=1)
- Rezidivbestrahlung im Kopf-Hals-Bereich (n=2)
- Fernmetastasierung (n=2)

Sodann gingen 125 Patienten in die Untersuchung ein.

3.2. Risikogruppen und SIB-IMRT-Schemata

Die postoperative Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren umfasst entweder eine alleinige SIB-IMRT oder eine C-SIB-IMRT. Man kann so zwei Patientenkollektive unterscheiden:

Hochrisiko-Patienten (HR): mit entweder R1-Status nach Operation bzw. Resektionsrändern <5mm („close margin“) oder ECE, d.h. mit einem histologisch gesicherten Lymphknoten-Kapseldurchbruch der Tumorzellen. Hier ist eine C-SIB-IMRT indiziert.

Intermediärrisiko-Patienten (IR): nodal-positive Patienten (pN1 gilt als „Kann-Indikation“ zur RT) ohne o.g. Gegebenheiten oder nodal-negative im UICC-Stadium III/IVA bzw. mit Primarius im Oropharynx (2 Patienten aus 2003 bzw. 2006 mit UICC-Stadium I bzw. II) oder in der Mundhöhle (2 Patienten aus 2003 bzw. 2004 mit UICC-Stadium II bzw. I). Hier ist eine SIB-IMRT indiziert.

3.3. Bestrahlungsplanung

Zur Therapieplanung wurde ein Planungs-CT der Kopf-Hals-Schulter-Region (Light Speed® von GE Healthcare, General Electric Company, NYSE; GE) mit einer 5-Punkt-IMRT-Kopf-Halsmaske (Additec® oder Rapp Macromedic®) zur Fixierung angefertigt. Das CT erfolgte typischerweise nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel (100ml, Ultravist) in 2mm Schichtdicke. Anschließend erfolgte das Einspielen und Fusionieren der Planungs-CT-Bilder mit den prätherapeutischen Aufnahmen (CT, MRT, PET) im Eclipse Bestrahlungssystem (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Unter Berücksichtigung des Resektionsstatus und des extrakapsulären Tumorwachstums erfolgte die Zielvolumendefinition und -konturierung sowie die SIB-IMRT Dosisverordnung. Die R1- und ECE-Regionen bei HR sowie das Tumorbett bei IR erhielten die höchste Bestrahlungsdosis (SIB). In der IR-Gruppe bestand das CTV1 aus dem

ehemaligen Tumorbett plus einem isotropen, anatomisch angepassten (d.h. von Knochen, Luft und unauffälligen Strukturen zurückgezogenen) Abstand von 1,5-2 cm, sowie allen Levels mit befallenen Lymphknoten. Das CTV2 inkludierte die elektiv behandelten Lymphknotenlevels ohne befallene Lymphknoten. In der HR-Gruppe beinhaltete das CTV1 das ehemalige Tumorbett mit den mikroskopisch inkompletten Resektionsrändern und/oder alle ECE-Lymphknoten, plus 1,5-2 cm anatomisch angepasstem Abstand. Das CTV2 beinhaltete wiederum das ehemalige Tumorbett mit 1,5-2 cm Abstand, wenn eine R0-Situation vorliegt, die benachbarten Level mit oder ohne befallenen Lymphknoten (kein ECE), sowie die elektiven Lymphknotenlevel. Die Lymphknotenlevels wurden gemäß dem Consensus Guidelines (Gregoire et al., 2003) konturiert. Die Planungszielvolumen (PTV1 und PTV2) bestanden aus einer automatischen Vergrößerung des CTV1 und 2 um 0,5 cm in allen Ebenen, minus 2 mm Abstand zur Körperoberfläche.

Die risikoadaptierte Dosisverordnung war wie folgt:

- HR: 30 Fraktionen, 5x wöchentlich, à 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy auf das PTV 2 und simultan à 2,13 Gy bis zur Gesamtdosis von 63,9 Gy auf das PTV 1 (=SIB-Region).
- IR: 25 Fraktionen, 5x wöchentlich, à 2 Gy bis zur Gesamtdosis von 50 Gy auf das PTV 2 und simultan à 2,24 Gy bis 56 Gy auf das PTV 1 (=SIB).

Die SIB-IMRT-Planung erfolgte als inverse Planung mit der Anforderung, dass 98% der PTVs (PTV 1 und 2) jeweils mit 95% der verordneten Dosis abgedeckt werden. Weitere Planungsvorgaben für die Risikoorgane (Rückenmark, Hirnstamm, Mundhöhle, Lippen etc.) waren entsprechend den Toleranzdosen (Emami et al., 1991). Um eine Schonung der kontralateralen Parotis zu ermöglichen, wurde versucht, dort die Dosis auf einer mittleren Dosis von < 26 Gy (Eisbruch et al., 2004), oder so niedrig wie möglich zu halten, ohne die Tumorkontrolle außer Acht zu lassen (Rancati et al., 2010). Die Planparameter wurden anhand der Isodosenverteilung an axialen CT-Schichten und anhand des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) hinsichtlich Abdeckung und Risikoorganschonung von einem Facharzt/Chefarzt der Radioonkologie bewertet und anschließend zur Bestrahlung freigegeben. Die SIB-IMRT wurde mit 7-9 Feldern als dynamische („sliding-window“) SIB-IMRT am Linearbeschleuniger (Varian DHX, Varian Clinac oder TomoTherapy) mit 6 MV Photonen durchgeführt.

3.4. Chemotherapie

Patienten der HR-Gruppe erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU. So erhielten sie an Tag 1-5 und Tag 29-33 der Strahlentherapie Cisplatin 20 mg sowie 5-FU in einer

Dosierung von 600 mg/m² KOF. Bei schwerwiegenden Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz oder kardiale Erkrankung) oder bei Ablehnung durch den Patienten wurde auf eine Chemotherapie ganz verzichtet, ein 2. Zyklus nicht verabreicht, oder auf 5-FU wegen seiner kardialen Toxizität verzichtet. 11 Patienten erhielten deshalb nur eine alleinige Radiotherapie. 2 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Mitomycin C 10 mg/m² KOF und 5-FU 600 mg/m² KOF in Woche 1 und 5 der Radiotherapie.

3.5. Nebenwirkungen

Im Rahmen der Studie wurden Akut- und Langzeitspätnebenwirkungen retrospektiv anhand der Patientenakten dokumentiert und ausgewertet. Akute Nebenwirkungen treten bis 90 Tage nach der Radiotherapie auf, späte Nebenwirkungen danach. Es wurden folgende Nebenwirkungen dokumentiert: Dysphagie, Mukositis, Dysgeusie, Xerostomie, Dermatitis, Heiserkeit, Fibrose, Trismus, Hyperpigmentierung im Bestrahlungsfeld, Lymphödem und Vorhandensein einer Osteoradionekrose des Unterkiefers. Für HR-Patienten mit simultaner Chemotherapie wurden des Weiteren die niedrigsten Laborwerte für Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter Therapie erfasst.

Die Gradeinteilung für die Schwere der akuten und späten Nebenwirkungen erfolgte dabei nach der Klassifikation „Common Toxic Criteria Manual/CTC“ des National Cancer Institute Version 2.0/3.0 (National Cancer Institute, 2006) und 4.03 (National Cancer Institute, 2010), wie folgt:

0= keine Nebenwirkung

1= milde/geringgradige NW

2= mäßiggradige NW

3= schwere NW

4= lebensbedrohliche NW

5= Tod des Patienten

Eine Übersicht aller Stadien der Akut- und Spätnebenwirkungen zeigen Tabellen D und E im Anhang.

Die Erhebung und Evaluierung der Nebenwirkungen geschah wie folgt:

- vor Beginn der (C)-SIB-IMRT als initialer Grad (Dysphagie, Trismus, Lymphödem)
- der maximale Grad unter Therapie
- der Grad der Toxizität bei der letzten Nachsorgeuntersuchung

3.6. Karnofsky-Index

In der vorliegenden Studie wurde zudem der Karnofsky-Index zu Beginn der Therapie erfasst. Der Karnofsky-Index (eigentlich Karnofsky performance scale) ist eine Skala, mit der die Lebensqualität von Tumorpatienten, bezogen auf Aktivität und Selbstversorgung, beurteilt werden kann (Karnofsky, 1967). Tabelle F im Anhang zeigt die detaillierte Beschreibung.

3.7. Dokumentation der Toxizität und Nachsorge

Die Akutnebenwirkungen wurden während der Therapie wöchentlich nach dem aktuellen CTCAE 2.0 oder 3.0 graduiert. Die Hämato- und Nephrotoxizität wurden in die Stadien der aktuellen Version CTCAE v4.03 eingeteilt. Nach Therapie wurden alle 3 Monate klinische Kontrollen durchgeführt, ab dem 3.-5. Jahr, soweit kein Anhalt für Metastasierung oder Lokalrezidiv bestand, halbjährlich und bis zum 10. Jahr, soweit vom Patienten gewollt, jährlich über die HNO- und MKG-Kliniken. Einige Patienten wurden auch primär über die HNO-Ambulanz nachgesorgt. Im Rahmen der Nachsorge wurden die Spätnebenwirkungen ebenso nach dem aktuellen CTCAE 2.0/ 3.0 dokumentiert. Bei Rezidivverdacht wurden histologische Untersuchungen und eine Bildgebung (Hals-CT) vorgenommen und monatliche Kontrollen durchgeführt.

3.8. Rezidivanalyse

Von den verfügbaren radiologischen Bildern des Rezidivs wurde versucht, anhand des Rezidivtumorvolumens das Rezidivmuster zu bestimmen. „In-field“: 95% des Tumorvolumens innerhalb, „marginal“: 20%- < 95% innerhalb, „out-of-field“: < 20% innerhalb der 95%-Isodose des PTV1.

3.9. Statistische Methoden

Die Kurven für lokale, regionäre und fernmetastasenfreie Kontrolle sowie Gesamtüberleben, wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit medianem Überleben und 95% Konfidenzintervall (KI) risikoadaptiert (IR vs. HR) berechnet. Lokale Kontrolle wurde als Abwesenheit von Tumor an der Stelle des Primärtumors in der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung festgelegt. Regionäre Kontrolle wurde als Abwesenheit von zervikalen Lymphknotenmetastasen definiert. Die Daten der Nachkontrollen gehen entweder aus der letzten Konsultation in unserer radioonkologischen Klinik, der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie sowie bei einem niedergelassenen Kollegen oder aus dem Todesdatum hervor. Alle Ereignisse wurden ab dem letzten Tag der (C)-SIB-IMRT berechnet.

Das mediane Follow-Up, bezogen auf das Gesamtüberleben, lag bei 4,8 Jahren (95% KI: 4-5,5). Tests, die die Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen können, waren der Chi-Quadrat-Test und der Log Rank-Test. Univariate Analysen wurden mit dem Cox-Modell und der Rückwärtsselektion (LR, likelihood) durchgeführt. Die p-Werte wurden bei <0.05 als signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Krankheits- und Therapiecharakteristika

Es bestand ein signifikantes Ungleichgewicht zwischen den zwei Risikogruppen in Bezug auf N-Stadium ($p=0.023$) und den medianen Nachbeobachtungszeitraum ($p=0.026$). Keine Unterschiede zeigten sich in Bezug auf das Geschlecht, die Tumorlokalisation, das T-Stadium, das UICC-Stadium und die mediane Zeit zwischen Operation bis zum Beginn der (C)-SIB-IMRT (median 6,6 Wochen). Detaillierte Informationen können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Patientencharakteristika

	Kategorie	IR-Gruppe		HR-Gruppe		p
		n	%	n	%	
	n=125 (100%)	49	39	76	61	
Alter	Median (Jahre)	57		58		
	Median (Range)	58 (41-74)		58.5 (38-77)		0.488
Geschlecht	Männlich	37	76	59	78	0.784
	Weiblich	12	24	17	22	
Lokalisation	Oropharynx	39	80	54	71	0.351
	Hypopharynx	3	6	5	7	
	Mundhöhle	7	14	11	14	
	Larynx	0	0	4	5	
	Parotis	0	0	2	3	
pT	T1	15	31	22	29	0.749
	T2	24	49	32	42	
	T3	8	16	17	22	
	T4	2	4	5	7	
pN	N0	9	18	7	9	0.023
	N1	21	43	19	25	
	N2a	0	0	2	3	
	N2b	17	35	36	47	
	N2c	2	4	9	12	
	N3	0	0	2	3	
M	M0	49	100	76	100	

AJCC	I	2	4	2	3	0.112
	II	2	4	3	4	
	III	24	49	21	36	
	IV	21	43	50	66	
Grading	G1	0	0	1	1	
	G2	32	65	31	54	
	G3	16	33	30	40	
Pathologie	SCC	49	100	76	100	
Resektion	R0	45	92	48	63	
	Rx	4	8	9	12	
Risikofaktor	ECE	0	0	46	61	
	R<5mm	0	0	35	46	
	2 Faktoren	0	0	9	12	
	V1	0	0	5	7	
	L1	4	8	17	22	
Zeit OP- IMRT	Median (Wo., Range)	6.7 (3.4- 11.7)		6.4 (3-23.1)		0.423
SIB-IMRT	CTV1 median	56 (51-56)		63.9 (62-66)		
	CTV2 median (Gy, Range)	50 (46-50)		54 (50-56)		
IMRT Dauer	Median (Tage, min-max)	35 (31-44)		43 (38-53)		
Chemo- therapie	Cisplatin	0	0	63	83	
	5-FU	0	0	38	50	
	MMC	0	0	2	3	
Follow-Up	Median (Monate, 95% CI)	59 (51.9- 66.1)		56 (45.9- 66.2)		0.026

4.2. Gesamtüberleben, Todesfälle, Nachbeobachtungszeit

Der Median der Nachbeobachtungszeit, bezogen auf das Gesamtüberleben, lag bei 4,8 Jahren. Es konnten bei 125 Patienten 42 Todesfälle beobachtet werden, zumindest 24 davon tumorbedingt. In der IR- Gruppe konnten n=19/ 49 (39%) Todesfälle bestätigt werden, 11 davon tumorbedingt, in der HR-Gruppe n=23/76 (30%) Fälle, 13 davon tumorbedingt.

In der Gruppe mit intermediärem Risiko (alleiniger SIB-IMRT; 49 Patienten) zeigten sich 2- und 5-Jahresüberlebensraten von 92 und 84%, im Vergleich zur Gruppe mit Hochrisiko-Konstellation und kombinierter Radiochemotherapie (76 Patienten) von 73 und 69%.

Abbildung 2 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

4.3. Lokale und regionäre Kontrolle, Metastasen, Zweitkarzinome

Das mediane Follow-Up für die lokale, regionäre und metastasenfreie Kontrolle lag bei 3,7 (95%KI 3-4,5), 3,4 (95%KI: 2,7-4) und 3,8 (95%KI: 3-4,6) Jahren.

Ein lokales Rezidiv trat insgesamt bei 11/125 (9%) Patienten auf (n= 6/49, 12 % IR; n=5/76, 7% HR) und ein regionäres Rezidiv bei 7/125 (5%) (n=1, 2% IR; n= 6, 8% HR). Lokales und regionäres Rezidiv traten bei 3/125 (2%) Patienten auf (n=3,4% HR). Insgesamt waren 15 Patienten betroffen. Im Median kam es nach 19 Monaten zum Lokal-, in 20 Monaten zum regionären Rezidiv und nach 20 Monaten zum Auftreten einer Fernmetastase.

Bei insgesamt 13 Patienten (n=2, 4% IR; n= 11, 9% HR) traten Metastasen auf (9 pulmonale, 3 Gehirnmastasen, 1 Knochenmetastase). 2 Patienten (je einer pro Risikogruppe) hatten zugleich ein lokales Rezidiv und mindestens eine Metastase, einer (in der HR-Gruppe) hatte ein zusätzliches regionales Rezidiv. Siehe Abbildungen 3-6 für die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

Einen metachronen Zweittumor hatten 9 Patienten (5 Lunge, 1 Ösophagus, 1 Hypopharynx, 1 Zungengrund und 1 akute myeloische Leukämie). Die mediane Zeit des Auftretens lag bei 3,9 Jahren (95% KI: 1,9-8,5). Der Hypopharynx-Tumor war an der linken Seite lokalisiert (pT3 pN2b), aber der Primärtumor befand sich an der rechten Tonsille (pT2 pN1, IR), mit einem Auftreten von 2,8 Jahren nach SIB-IMRT. Der Patient mit Zweittumor am linken Zungengrund (pT2 pN1) hatte einen Primärtumor der rechten Tonsille (pT2 pN1, IR) und das Intervall betrug 6,5 Jahre. Aufgrund dieser langen Zeitspanne wurden diese als Zweittumore und nicht als Rezidiv gewertet.

Im Vergleich der zwei Risikogruppen erwiesen sich keine signifikanten Unterschiede in der lokalen, regionären und fernmetastasenfreien Kontrolle nach 2 und 5 Jahren (87/83% bzw. 97/97% bzw. 98/88% IR vs. 93/90% bzw. 93/88% bzw. 88/78% HR). Die loko-regionären Kontrollraten lagen nach 5 Jahren bei 81 (IR) und 86 (HR) %.

Nur acht der 15 Patienten mit lokalem und/oder regionärem Rezidiv wurden in die dosimetrische Analyse eingeschlossen. Bei 7 Patienten waren keine Bilder verfügbar. Lokale und/oder nodale Rezidive wurden bei 5 von 8 Patienten „in-field“ gefunden. Ein Patient mit Mundbodentumor hatte ein marginales Rezidiv im Lymphknotenlevel IB. Die verbliebenen 2 Patienten hatten ein „out-of-field“- Rezidiv. Ein Patient hatte einen Primärtumor der rechten Tonsille und ein Rezidiv in rechtem Sinus piriformis, Epiglottis, Mundboden und Zunge, 48 Monate nach SIB-IMRT. Der andere Patient hatte einen Primärtumor im linken Alveolarkamm und ein Rezidiv im Bereich der linken Zunge und im LK-Level IV. Alle Patienten mit N0-Status blieben nodal negativ. 4 Patienten hatten eine Re-Bestrahlung im Rezidiv.

Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Risikogruppen

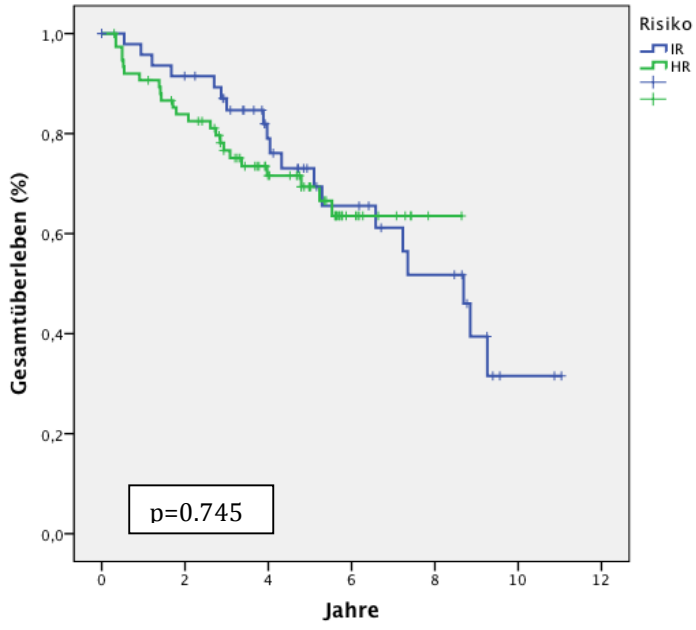


Abbildung 3: Lokale Kontrolle nach Risikogruppen

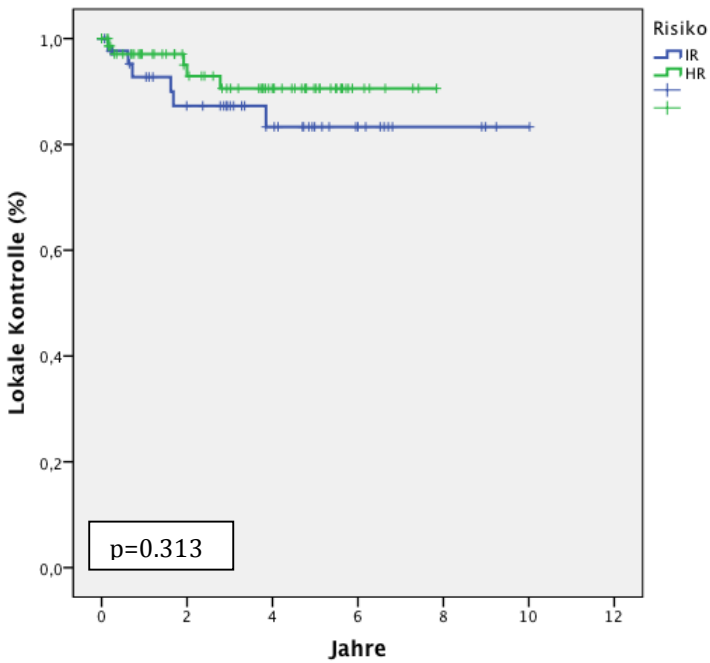


Abbildung 4: Regionäre Kontrolle nach Risikogruppen

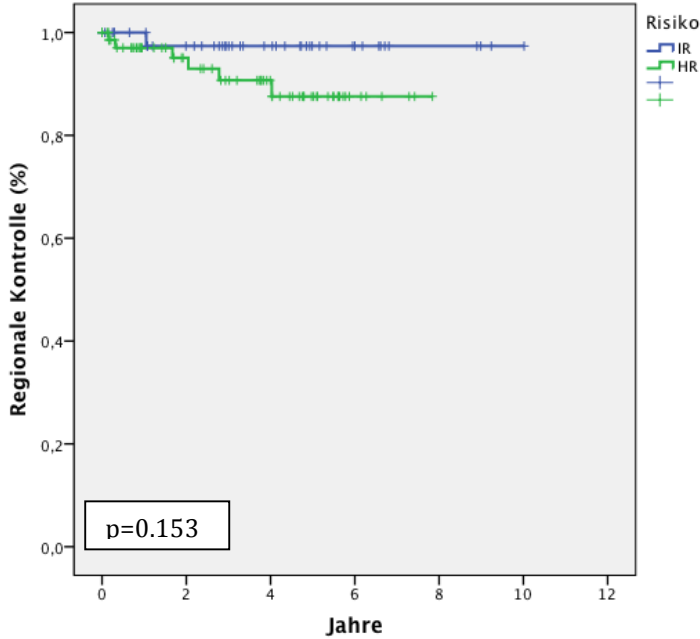


Abbildung 5: Fernmetastasen nach Risikogruppen

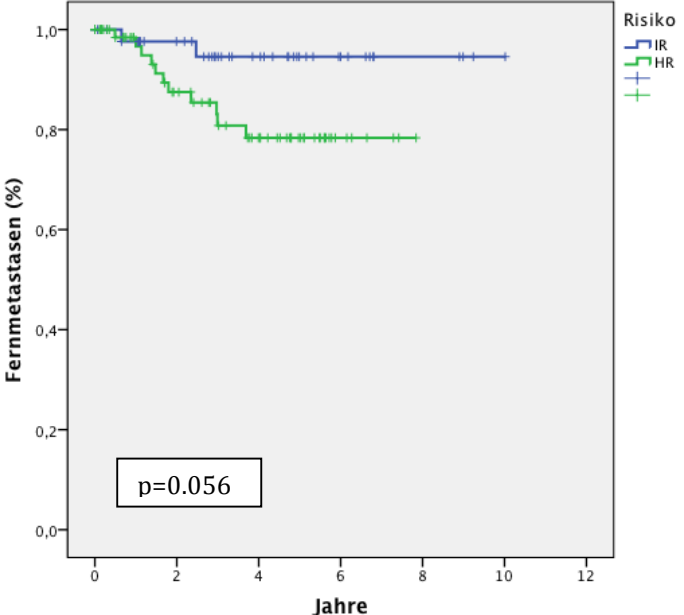
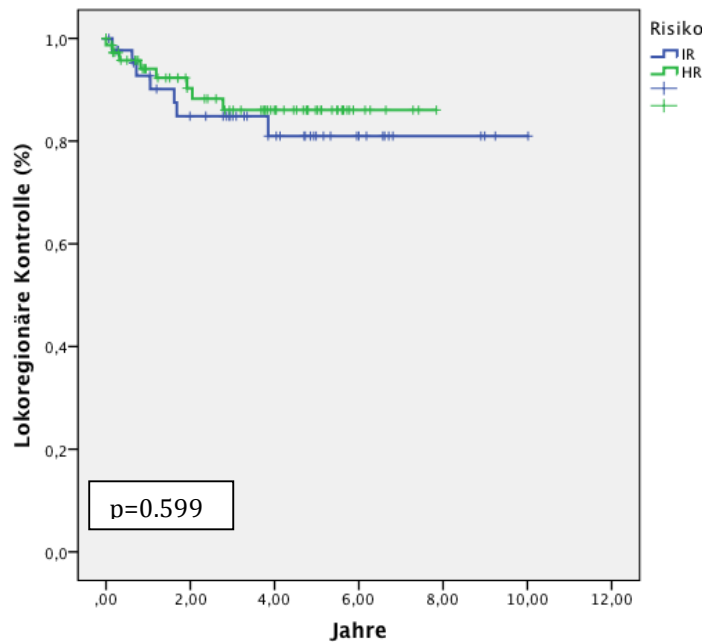


Abbildung 6: Lokoregionäre Kontrolle nach Risikogruppen



4.4. Chemotherapie und SIB-IMRT

Eine Chemotherapie erhielten 65 (86%) der 76 HR-Patienten. 38 Patienten erhielten Cisplatin und 5-FU, 25 Patienten nur Cisplatin und 2 Patienten MMC. Von diesen hatten 59 (91%) 2 Zyklen Cisplatin. Insgesamt hatten lediglich 36 (55%) Patienten zwei Zyklen Cisplatin und 5-FU. In der HR-Gruppe hat die Applikation einer Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU einen nicht signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (3/5-J: 70%/70% vs. 76/69%; $p=0.622$), sowie auf die lokoregionäre Kontrolle (3/5-J: 79/79% vs. 90/87%; $p=0.333$).

Die vollständige Gesamtdosis der C-SIB-IMRT erhielten in der HR-Gruppe 69 Patienten (91%) und in der IR-Gruppe 48 (98%) (ein Patient bekam nur 23 von 25 Fraktionen). Gründe hierfür waren, neben der Ablehnung des Patienten, primär ein schlechter Allgemeinzustand.

4.5. Toxizitäten nach Risikogruppen (siehe Tabelle 4)

HR-Gruppe:

Eine initiale Dysphagie zeigte sich im HR-Arm bei 21 (28%) Patienten (8 Grad 1, 11 Grad 2, 2 Grad 3), ein Trismus bei 12 (16%) Patienten (9 Grad 1, 2 Grad 2, 1 Grad 3) und ein Lymphödem bei 1 (1%) Patienten (Grad 1). 37 Patienten (49%) entwickelten zumindest eine Toxizität ≥ 3 , davon erhielten 6 Patienten keine parallele Chemotherapie. Es hatten bei der letzten Nachsorgeuntersuchung nur 8 Patienten (10%) eine Toxizität \geq Grad 3 (ausschließlich Dysphagie), davon erhielten zwei keine Chemotherapie (siehe Tabelle 6).

Die Hämato- und Nephrotoxizität der 63 Chemotherapiepatienten (ohne Mitomycin) setzt sich wie folgt zusammen: 17 Patienten zeigten eine Leukozytopenie Grad 1, 21 Patienten Grad 2, 7 Patienten Grad 3. Eine Anämie Grad 1 war bei 18 Patienten zu diagnostizieren, Grad 2 bei 12 Patienten und Grad 4 bei 2 Patienten. Eine Thrombozytopenie trat als Grad 1 bei 4 Patienten und als Grad 2 bei 2 Patienten auf. Eine akute Nierenschädigung (im Sinne einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate) trat bei 24 Patienten als Grad 1 und 4 Patienten als Grad 2 auf. Tabelle 5 fasst die Hämato- und Nephrotoxizität zusammen.

IR-Gruppe:

Eine initiale Dysphagie zeigte sich bei 12 (24%) Patienten (11 Grad 1, 1 Grad 2), ein initialer Trismus bei 13 (26%) (11 Grad 1, 2 Grad 2). 19 Patienten (39%) entwickelten eine Toxizität ≥ 3 . 2 Patienten (4%) hatten bei Nachuntersuchung eine Toxizität ≥ 3 (ausschließlich Dysphagie) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 4: Toxizitäten nach CTCAE 2.0/3.0

Toxizität	Grad	n=125	Intermediärrisiko n=49		Hochrisiko n=76	
		prä SIB- n (%)	akut n (%)	spät n (%)	akut n (%)	spät n (%)
Mukositis	1		5 (10)	0	14 (18)	1 (1)
	2		16 (33)	1 (2)	28 (37)	0
	3		11 (22)	0	9 (12)	0
	4		0	0	1 (1)	0
Dermatitis	1		13 (27)	1 (2)	16 (21)	2 (3)
	2		16 (33)	1 (2)	38 (50)	0
	3		3 (6)	0	3 (4)	0
Dysphagie	1	19 (15)	2 (4)	5 (10)	7 (9)	9 (12)
	2	12 (10)	21 (43)	7 (14)	20 (26)	4 (5)
	3	2 (2)	13 (27)	2 (4)	29 (38)	8 (11)
Xerostomie	1		19 (39)	14 (29)	13 (17)	16 (21)
	2		10 (20)	8 (16)	13 (17)	9 (12)
	3		4 (8)		4 (5)	
Dysgeusie	1		5 (10)	5 (10)	7 (9)	13 (17)
	2		29 (59)	3 (6)	36 (47)	3 (4)
Heiserkeit	1				3 (4)	
	2				2 (2)	2 (2)
Lymphödem	1	1 (1)		3 (6)		11 (14)

	2			1 (2)		3 (4)
Fibrose	1			8 (16)		7 (16)
	2			1 (2)		6 (8)
Trismus	1	20 (16)		3 (6)		3 (4)
	2	4 (3)		1 (2)		2 (3)
	3	1 (1)				
Hyper- pigmentation	1			11 (22)		13 (17)
	2			2 (4)		7 (9)
PEG in FU				1 (2)		11 (14)
Tracheostoma			13 (27)	3 (6)	24 (32)	3 (4)

Tabelle 5: Toxizität nach CTC v.4.03 (HR-Patienten mit platin-basierter Chemotherapie, n=63)

Grad	Leukozytopenie n (%)	Anämie n (%)	Thrombozytopenie n (%)	Nierenschädigung n (%)
1	17 (27)	18 (29)	4 (6)	24 (38)
2	21 (33)	12 (19)	2 (3)	4 (6)
3	7 (11)	0 (0)	0	0
4	0	2 (3)	0	0

Tabelle 6: Akut- und Spättoxizitäten CTC ≥ 3

	Akut: CTC 3.0 ≥ 3 (%) / CTC 4.03 ≥ 3 (%)	Spät: CTC3.0 ≥ 3 (%)
Hochrisiko n=76	33 (43) / 35 (46)	8 (10)
Intermediärrisiko n=49	19 (39)	2 (4)

4.6. Karnofsky-Index

Tabelle 7: Karnofsky-Index bei Beginn der Therapie

Karnofsky-Index (%)	IR % (n)	HR % (n)
100	18 (9)	17 (13)
90	45 (22)	32 (24)
80	10 (5)	22 (17)
70	4 (2)	4 (3)
60	-	1 (1)
50	-	1 (1)

4.7. Prognostische Faktoren

Tabelle 8: Prognostische Faktoren in der univariaten Analyse

		Univariate Cox-Regressionsanalyse			
Faktor	Level	LRK		GÜ	
		HR (95%-CI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Alter (Jahre)	>60	0.73 (0.25, 2.13)	0.56	0.81 (0.43, 1.52)	0.51
Geschlecht	Männlich	1.69 (0.58, 4.95)	0.34	0.78 (0.36, 1.69)	0.53
KI (%)	≤70	0.05 (0.00, 2000)	0.58	1.09 (0.33, 3.61)	0.88
Tumorlok.	Oro vs. alle	0.53 (0.18, 1.55)	0.25	0.60 (0.31, 1.17)	0.13
T	pT3-4	1.92 (0.68, 5.40)	0.22	1.14 (0.56, 2.24)	0.70
N	pN2-3	1.02 (0.37, 2.80)	0.98	1.17 (0.62, 2.18)	0.63
UICC Stadium	IV	0.93 (0.34, 2.55)	0.88	1.13 (0.61, 2.10)	0.70
ECE	positiv	2.32 (0.84, 6.41)	0.11	1.80 (0.95, 3.40)	0.07
Resektionsstatus	R+	0.32 (0.07, 1.40)	0.13	0.84 (0.43, 1.64)	0.61
Zeit OP bis IMRT	>6 Wochen	3.48 (0.78,15.43)	0.10	0.90 (0.48, 1.70)	0.75
Gewichtsverlust	>10%	1.95 (0.52, 7.27)	0.32	0.63 (0.24, 1.69)	0.36

Keinen signifikanten Einfluss hatten nach den univariaten Analysen das Geschlecht, das Alter bei Diagnose (>60 Jahre), Karnofsky-Index (<70%), Tumorlokalisation (Oropharynx vs. alle anderen Tumorlokalisationen), UICC-Stadium (I-III vs. IV), T- (pT1-2 vs. pT3-4) und N- pN0-1 vs. pN2-3) Stadium, ECE-Positivität (per Trend für LRK und GÜ), positive oder knappe Resektionsränder, die Zeit von OP bis IMRT (> 6 Wochen, für LRK mit hoher Hazard Ratio) sowie der Gewichtsverlust (siehe Tabelle 8).

4.8. Rezidivmuster und Lokalisation

Tabelle 9.

Primärtumor		T	N	E	C	R+	RG	C	Monate bis Rezidiv	Rezidivlokalisierung		Rezidivmuster
L	Larynx	3	2b	0	0	HR	0	0	2	LR	Trachea, bl Lk	in-field
MH	Vorderer MB, Zunge	2	3	1	0	HR	1	1	20	R, FM	re. Lk-Level IV	in-field
ORO	li. Tonsille	3	1	0	0	IR	0	0	19	L	medial der li. Parotis	in-field
ORO/HYP	Uvula, AER	2	1	1	0	HR	1	1	33	LR	li. Zunge/MB	in-field
ORO/MH	li. Zungengrund, MB	1	1	1	0	HR	0	0	4	R	li. Lk-Level IB	in-field
MH	Anteriorer MB	2	1	0	0	IR	0	0	13	R	re. Lk-Level IB	Marginal
MH	li. Alveolar-kamm	4	2b	1	1	HR	1	1	23/48	LR	li. Zunge, li. Lk-Level IV	out of field
ORO	li. Tonsille	2	2b	0	0	IR	0	0	46	L	re. falsches Stimmband, Epiglottis, MB	out of field
ORO	li. Zungengrund	3	2b	1	1	HR	1	1	3	L	n.v.	n.v.
MH	li. Zunge	1	0	0	0	IR	0	0	20	L	Zentral, li. Zunge, ZG	n.v.
ORO	li. Tonsille, Zungengrund	3	1	0	0	IR	0	0	7	L	n.v.	n.v.
ORO	re. Tonsille	1	2b	1	0	HR	1	1	24	L, FM	n.v.	n.v.
MH	re. MB, 2/3 der Zunge	2	1	0	0	IR	0	0	2	L, FM	Tracheostoma	n.v.
ORO	re. Tonsille	3	2b	1	0	HR	1	1	25	R	n.v.	n.v.
ORO	Tonsille, ZG	2	2b	0	0	IR	0	0	9	L	n.v.	n.v.

Abkürzungen: L Larynx; MH Mundhöhle; ORO Oropharynx; HYP Hypopharynx; R+ knappe Resektionsränder; RG Risikogruppe; C Chemotherapie; HR Hochrisiko; IR Intermediärrisiko; re rechts; li links; bl bilateral; MB Mundboden; AER aryepiglottische Region; ZG Zungengrund; Lk Lymphknoten; LR loko-regionäres Rezidiv; L Lokalrezidiv; R regionäres Rezidiv; FM Fernmetastasen; n.v. nicht verfügbar.

5. Diskussion

Die IMRT ist eine hochkonformale Therapie mit dem Ziel der Schonung von umliegenden Risikoorganen zur Vermeidung von schwerwiegenden Spätnebenwirkungen. Gerade in der Behandlung von Kopf-Halskarzinomen ist, bedingt durch die Anatomie, der Tumor häufig sehr nahe an strahlensensiblen Organen wie den Speicheldrüsen und dem Kehlkopf lokalisiert. Die IMRT scheint hier einen großen Vorteil durch die genauere Bestrahlung zu bieten (Guerrero, 2005). Gerade in der postoperativen Situation ist daher die initiale Tumorlokalisation und –ausbreitung, sowie die Kenntnis der OP-Technik und der histopathologische Befund besonders wichtig, um eine ausreichende Zielvolumendefinition und Abdeckung mit der gleichzeitigen Möglichkeit der Schonung von z.B. den Speicheldrüsen durch die moderne IMRT sicher durchführen zu können. Besonders durch die SIB-IMRT (Bestrahlung in einem Plan), im Vergleich zur sequentiellen Boost-IMRT (mehrere Pläne), scheint eine höhere Konformalität der PTV-Abdeckung und geringere Belastung des umliegenden Normalgewebes erreicht zu werden (Mohan et al., 2000; Dogan et al., 2003). Das Risiko eines Rezidivs am „Feldrand“ könnte also durch die SIB-IMRT im Vergleich zur IMRT mit sequentiellm Boost erhöht sein. Ebenso könnte aus strahlenbiologischer Sicht durch eine Erhöhung der Einzeldosen im SIB (>2 Gy) eine ggf. erhöhte Toxizität, vor allem Spättoxizität, auftreten (Mohan et al., 2000). Aus diesen Gründen haben wir uns die Lokal- und Regionalrezidive sowie die Nebenwirkungen in vergleichsweise langer Nachbeobachtungszeit (4,8 Jahre) in unserer Patientenkohorte genauer angesehen und unsere Resultate mit den verfügbaren und relevanten Studien zur postoperativen IMRT bei Kopf-Hals-Karzinomen (u.a. Geretschläger et al., 2012; Studer et al., 2006; Setton et al., 2012; Chen et al., 2012) verglichen.

5.1. LRK und Rezidivanalyse

Ein Überblick ist in Tabelle 10 zu sehen. Da die Mehrzahl der bisher veröffentlichten Studien, sowohl hinsichtlich der Tumorlokalisation, des Behandlungskonzepts (definitiv, adjuvant), der Bestrahlungsdosis, als auch hinsichtlich der IMRT-Boostsequenz (sequentiell, simultan integriert) durchwegs inhomogene Patientengruppen einschloss, ist der direkte Vergleich

schwierig. Vor allem sind Aussagen bezüglich der Spättoxizität, bedingt durch die relativ kurzen Nachbeobachtungszeiträume, von 17 (Lee et al., 2003) bis 37 (Setton et al., 2012) Monate, schwierig.

So untersuchten Studer et al. von Januar 2002 bis Dezember 2004 ein Patientenkollektiv von 115 Patienten (70% primäre, 30% postoperative Therapie und davon 30 Patienten mit R1), die mittels SIB-IMRT (5-6x 2 Gy/Woche bis 60-70 Gy, 5x 2,2 Gy/Woche bis 66-68,2 Gy (RTOG Protokoll H-0022) oder 5x 2,11 Gy/Wo bis 69,6 Gy) behandelt wurden und in 78% aller Fälle eine simultane Chemotherapie erhielten. Bei einem medianen Follow-Up von 18 Monaten ergaben sich nach 2 Jahren in der Gruppe mit postoperativer Therapie eine lokale und regionäre Kontrolle von 91% und 97%. LK-Rezidive traten bei 11/80 (14%) vs. 1/34 (3%) der Patienten auf und Fernmetastasen bei 6/80 (8%) vs. 4/34 (12%) der Patienten. Lokale Rezidive konnten hier doppelt so häufig nach definitiver IMRT als nach postoperativer IMRT beobachtet werden (15/80 (19%) vs. 3/34 (9%)) und traten bevorzugt innerhalb des Hochdosisvolumens auf (Studer et al., 2006). Die 3- und 4-Jahres-Werte sind in Tabelle 10 zu sehen. Die 5-Jahres lokale und regionäre Kontrolle lag in unserer Gesamtkohorte bei vergleichbaren 88% und 93%.

Eine detaillierte Aufarbeitung unserer Patienten mit Rezidiven findet sich in Tabelle 9. Die Häufigkeit für Rezidive innerhalb der 95%-Isodose des Hochdosiszielvolumens wird in der Literatur beschrieben (Yao et al., 2005; Wang et al., 2013) und ist, mit methodischen Einschränkungen (fehlende Bilddaten bei 7 Rezidivpatienten), auch in unserer Studie zu beobachten. Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und postoperativer IMRT mit sequentiellem Boost scheinen ein höheres Risiko für marginale Rezidive zu bergen, daher wird empfohlen, das gesamte Gebiet der Lappenrekonstruktion in das elektive CTV einzuschließen (Geretschläger et al., 2012). In unsere Studie wurden 18 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom eingeschlossen und 5 davon wiesen ein lokales und/oder regionäres Rezidiv auf, teilweise marginal oder sogar „out-of-field“ (siehe Tabelle 9). Die genauen Ursachen für Rezidive der Mundhöhle sind nicht genau bekannt, allerdings könnte einerseits ein Zusammenhang mit der OP-Technik, und andererseits eine höhere Unsicherheit bei der Reproduzierbarkeit der Lagerung (z.B. durch den Mundspatel) zum erhöhten Risiko für Rezidive am Feldrand beitragen. Höchste Sorgfalt ist bei der Konturierung, Lagerung und der Verifizierung des Bestrahlungsfelds geboten.

Die postoperative IMRT scheint aber durchaus auch einen Vorteil für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen zu bieten. Chen et al. untersuchten retrospektiv 131 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, die von 2005 bis 2008 eine postoperative Radiotherapie (IMRT vs. konventionell) erhalten haben und konnten signifikant bessere 3-Jahres-LRK-Raten zugunsten der IMRT zeigen (76,3% vs. 53,5%; $p=0.020$), zusätzlich konnten in dieser Studie ECE, knappe

oder positive Resektionsränder (<2mm) und höheres T-Stadium (T3-4) als prognostisch negative Faktoren identifiziert werden (Chen et al., 2012).

Die Tabelle 10 mit ausgewählten IMRT-Studien (definitiv und adjuvant) zeigt für die postoperativen Patienten 2- und 3-Jahres-Werte in der LRK und dem GÜ zwischen 76-95% bzw. 73-87%. Wenn sich auch die Patientenkohorte im Hinblick auf Tumorlokalisierung unterschied, und unterschiedliche Boost-Techniken (sequentiell, simultan integriert) verwendet wurden, sind unsere Ergebnisse der (C)-SIB-IMRT in der LRK und im GÜ mit diesen gut vergleichbar, sogar etwas besser. Die relativ guten Resultate unserer Studie für das GÜ (87 % nach 2 Jahren) sind ggf. auch durch die hohe Anzahl an Oropharynx-Karzinomen, die generell eine bessere Prognose als andere Lokalisationen haben scheinen, zu erklären. Leider war eine HPV-Testung bzw. p16-Immunhistochemie für unsere Patienten nicht verfügbar, sodass diese Studie auch retrospektiv keine Beurteilung des HPV-Status, bezogen auf das Überleben, zulässt. Die Frage, warum an unserer Klinik vornehmlich Patienten mit Oropharynx Tumoren mit SIB-IMRT bzw. IMRT behandelt worden sind, lässt sich am ehesten als Selektionsbias erklären. Bei einer Tumorlokalisierung im Oropharynx ist die Parotisschonung durch eine IMRT möglich. Bei einer einseitigen Bestrahlung oder Tumorlokalisierungen im Kehlkopf und auch teilweise im Hypopharynx ist ggf. auch eine 3D-konformale, konventionelle Bestrahlung ausreichend, um eine zumindest einseitige Schonung der Ohrspeicheldrüse zu erreichen.

Tabelle 10: Überlebensdaten nach IMRT (ausgewählte Studien)

Literatur	IMRT Lokalisation	N Patienten	LK (%)	RK (%)	LRK (%)	FFM (%)	GÜ (%)	Jahre
Eisbruch et al., 2004	dIMRT/pIMRT	60/73			81/84			3
Chao et al., 2004	dIMRT/pIMRT Oro/Hyp/MH	31/43			78/95	84/94	87	3
Chao et al., 2003	dIMRT/pIMRT Oro/Hyp/MH	52/74			79/90			2
Lee et al., 2003	pIMRT Oro/Hyp/MH/L	43	83				83	2
Yao et al., 2005	pIMRT Oro/Hyp/MH/	51	94			87	85	2

	L/andere							
Studer et al., 2006	dIMRT/pIMRT Oro/Hyp/MH/L	80/34	81/91	86/97		92/88	75/79	2
Daly et al., 2007	dIMRT/pIMRT	46/23			92/87		74/87	2
Chen et al., 2012	pKRT/pIMRT Oro/Hyp/MH/L	78/53			54/76			3
Chen et al. 2011	pIMRT	90			80		79	2
Geretschläger et al., 2012	pIMRT MH	53	83		79	90	73	3
Studer et al., 2012	pIMRT Oro/Hyp/MH/L	99			84 80	86	80 79	3 4
Setton et al., 2012	dIMRT/pIMRT	412/30					84,9	3
Aktuelle Studie	pIMRT IR HR	125 49 76	88 83 90	93 97 88	84 81 86	85 95 78	71 84 69	5
LK lokale Kontrolle; RK regionäre Kontrolle; LRK lokoregionäre Kontrolle; FFM Freiheit von Fernmetastasen, GÜ Gesamtüberleben; d/pIMRT definitive/postoperative IMRT; pKRT postoperative konventionelle RT; restliche Legende: siehe Tabelle 9								

In der prä-IMRT-Ära wurden zur postoperativen Risikobewertung von Kopf-Hals-Patienten zwei große prospektive randomisierte Studien zur adjuvanten Therapie, alleinige Radiotherapie vs. simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin 100mg/m² KOF /d 1, 22, 43 der RT) bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und Larynx von RTOG und EORTC durchgeführt (Cooper et al., 2004; Bernier, Cooper et al., 2005; Bernier et al., 2004).

In der EORTC-Studie wurden 334 Patienten mit postoperativen, potentiellen Hochrisikosituationen (V+, PNI, ECE, Stadium III/IV, close margins) in eine RT- (66 Gy, 33 Fraktionen) und eine simultane RCT-Gruppe mit Cisplatin randomisiert. Primärer Endpunkt

dieser Studie war das progressionsfreie Überleben. Nach 60 Monaten medianem Follow-Up zeigte sich ein signifikanter Unterschied im progressionsfreiem Überleben (22 vs. 55 Monate), im Gesamtüberleben sowie in der LRK zugunsten der RCT (Bernier et al., 2004). In der RTOG-Studie sind 459 Patienten mit potentiellen Risikofaktoren (≥ 2 Lk, ECE, close margins) in eine RT-Gruppe (60 Gy, 30 Fraktionen) und eine simultane RCT-Gruppe (Cisplatin 100mg/m² KOF, d1, 22, 43) eingeschlossen worden. Hier war der primäre Endpunkt die lokoregionäre Kontrolle. Nach einem medianen Follow-Up von 36 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der RCT in der LRK, im PFÜ, nicht aber im Gesamtüberleben (Cooper et al., 2004). Eine gemeinsame Analyse zeigte einen klaren Vorteil der RCT bei Patienten mit ECE und/oder positiven Resektionsrändern (Bernier, Cooper et al., 2005).

Die EORTC- und RTOG- Studien zeigen eine lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren in der RCT-Gruppe von 82%, die hier untersuchte Patientenkohorte mit HR zeigte vergleichbare, sogar etwas bessere Resultate für die HR-Gruppe mit moderner SIB-IMRT plus Chemotherapie von 86% nach 5 Jahren. Dies lässt sich ebenso sehr gut vergleichen mit der deutschen prospektiven, randomisierten Phase III-Studie von Fietkau et al., wo 440 Patienten mit HR-Situation (Einschlusskriterien: pT3 R1 oder pT4 oder ECE oder ≥ 3 positive Lymphknoten) zwischen 1997 und 2004, nach operativer Resektion, mit in eine 2D- bzw. 3D-konformale RT- bzw. RCT-Gruppe mit Cisplatin 20mg/m² KOF und 5-FU 600mg/m² KOF d1-5 1. und 5. Woche randomisiert wurden. Die 5-Jahres-LRK betrug dort 83,3 +/-3% (RCT) (Fietkau et al., 2006). Im letzten Update der RTOG 9501-Phase-III-Studie zeigte sich bei einem medianen Follow-Up von 9,4 Jahren für die überlebenden Patienten kein signifikanter Unterschied in der LRK, dem PFÜ oder GÜ für die zwei Gruppen. Eine ungeplante Subgruppenanalyse der Patienten mit der HR-Situation R1 und/oder ECE konnte jedoch einen signifikanten Vorteil in der LRK (84,1%), GÜ und PFÜ für die RCT-Gruppe zeigen (Cooper et al., 2012).

Langendijk et al. haben 2005 anhand von „recursive partitioning analysis“ (RPA), in Hinblick auf die LRK, Risikofaktoren für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und postoperative Therapieschemata definiert und daraus Prognosegruppen erstellt. RPA Klasse I (intermediäres Risiko) basierte auf 381 Patienten ohne N3-Lymphknoten, Resektionsrand R0 (>5mm) und ohne extrakapsuläres Tumorwachstum. RPA Klasse II (hohes Risiko) basierte auf 189 Patienten mit einem ECE-Lymphknoten oder T1, T2 oder T4-Tumor mit R1 oder knappem Resektionsrand. RPA Klasse III (sehr hohes Risiko) basierte auf 231 Patienten mit N3-Lymphknoten, ≥ 2 Lymphknoten mit ECE oder T3 mit R1 oder knappem Resektionsrand. Die 5-Jahres-LRK für

RPA Klasse I, II, III betragen 92, 78 und 58%, für das GÜ 67, 50 und 36% (Langendijk et al., 2005). Dieses Modell wurde 2007 validiert (León et al., 2007). Die Ergebnisse unserer Studie konnten, auch bedingt durch die unterschiedliche und geringe Fallzahl, nicht zeigen, dass Patienten mit Hochrisikofaktoren generell eine schlechtere Prognose haben. Lediglich in der Häufigkeit der Fernmetastasierung zeichnete sich ein Trend zugunsten der IR-Gruppe ab ($p=0.057$). In der von uns analysierten Gruppe mit intermediärem Risiko lebten nach 5 Jahren noch 84% der Patienten, gegenüber 69% in der Hochrisikogruppe. Die 5-Jahres- LRK war ebenso nicht signifikant zwischen den Gruppen, hier zeigte sich sogar die IR-Gruppe im Vergleich zur HR-Gruppe um 5% schlechter.

5.2. Toxizitäten

Xerostomie: Die Mundtrockenheit als Langzeitnebenwirkung der konventionellen Radiotherapie nach Behandlung eines Kopf-Hals-Karzinoms ist häufig. Daten von Wijers et al. aus der 2D-RT-Ära berichteten, dass 64% aller Patienten eine moderate bis schwere, irreversible Xerostomie aufwiesen. Untersucht wurden Langzeitüberlebende von Kopf-Hals-Tumoren, die von 1965-1995 mit einer 2D-Radiotherapie behandelt wurden (Wijers et al., 2002). Nutting et al. konnten in einer Phase III prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass es durch eine parotisschonende IMRT im Vergleich zur konventionellen RT zu einer signifikanten Reduktion der schwergradigen Mundtrockenheit bei gleichem Überleben kommt (Nutting et al., 2011). Tribius et al. konnten sogar zeigen, dass mit IMRT eine Reduktion der mittleren Bestrahlungsdosis auf <26 Gy für beide Parotisdrüsen im Gegensatz zur einseitigen Parotisschonung eine signifikante Reduktion der Xerostomie, der Dysphagie und der PEG-Abhängigkeit führt (Tribius et al., 2013). Die IMRT-Studie von Setton et al. beobachtete Inzidenzen einer späten Xerostomie CTCAE \geq G2 nach 1 und 2 Jahren von 13% und 7% (Setton et al., 2012). Geretschläger et al. (2012) beschreiben Xerostomieraten CTCAE \geq G2 nach IMRT von 6% bei der letzten Nachsorgeuntersuchung (Medianes Follow-Up 2,3 Jahre). Eine GORTEC- Studie zur IMRT zeigt eine Xerostomie \geq G2 von 16,1% nach 18 Monaten (Toledano et al., 2012). In unserer Studie entwickelten 14% ($n=17/125$) eine späte Xerostomie CTCAE Grad 2, was gut mit der Literatur vergleichbar ist. Die Bewertung der Xerostomie ist sehr subjektiv und bei unseren Daten erfolgte weder eine Quantifizierung des Speichelflusses (durch z.B. Speicheldrüsenszintigraphie), noch eine Erhebung der Lebensqualität der Patienten. Zur generellen Toxizität der Radiochemotherapie in der prä-IMRT-Zeit konnten Cooper et al. keine signifikant erhöhten Gesamttoxizitäten \geq G3 (EORTC/RTOG-Scoring) mit 21 vs. 17% bei

Therapieintensivierung durch simultane RCT gegen eine alleinige RT zeigen. Signifikant höher war jedoch die Wahrscheinlichkeit, eine Akut- oder Spättoxizität G \geq 3 zu entwickeln (78 vs. 46%) (Cooper et al., 2012).

Generell lässt sich feststellen, dass in der hier vorliegenden Studie durch die moderate Hypofraktionierung der SIB-IMRT mit 2,24 Gy bei IR- vs. C-SIB-IMRT mit 2,13 Gy bei HR-Patienten keine Unterschiede in der nicht-hämatogenen Toxizität CTCAE 3.0 \geq G3 gesehen wurden. Die Hämatotoxizität war für die HR-Gruppe mit C-SIB-IMRT mit 11% Leukozytopenie Grad 3 und 3% Anämie Grad 4 tolerabel gering. Langzeitnebenwirkungen CTCAE \geq G3 der (C)-SIB-IMRT waren mit 10% bzw. 4% in der HR- und IR-Gruppe selten, was für eine gute Verträglichkeit der modernen Bestrahlungstechnik, trotz simultan integriertem Boost, spricht.

Studer et al. zeigten ähnliche Zahlen zur Akuttoxizität wie die hier vorliegenden: 10% entwickelten eine Xerostomie Grad 3, 15% eine Mukositis Grad 3, 5% eine akute Hautreaktion Grad 3 und 20% eine Dysphagie Grad 3, verglichen mit 6%, 16%, 5% und 34% bei der Gesamtkohorte hier (Studer et al., 2006). Ähnliche Ergebnisse liefern auch Geretschläger et al., die 53 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mundhöhlen-Karzinom untersuchten, die eine postoperative (Chemo)-IMRT (Dosis: 54/60-66 Gy, median 66 Gy) erhielten. 27% entwickelten eine Akuttoxizität CTCAE G2 und 66% G3. Späte Toxizitäten CTCAE \geq G2 waren nur noch bei 22% der Patienten zu beobachten (Geretschläger et al., 2012).

Mukositis: Bereits in der prä-IMRT-Ära konnte gezeigt werden, dass die Rate an akuter oraler Mukositis um bis zu 32% durch die simultane Chemotherapiegabe zur RT ansteigt (Parulekar et al., 1998). Auch Wilkes und Kollegen beobachteten, dass eine simultane, konventionelle 2D-RCT eine deutlich höhergradige Mukositis hervorrufen kann als eine reine 2D- RT (Wilkes, 1998). Fietkau et al. zeigten \geq G3 Toxizitätswerte für die orale Mukositis von 12,6 (RT) vs. 20,8% (RCT) \geq G3 (Fietkau et al., 2006).

In einer neueren Studie mit IMRT-Technik entwickelten 22% der Patienten eine Mukositis CTCAE \geq G3, 3 Patienten sogar eine Mukositis Grad 4. Das Patientenkollektiv umfasste 442 Patienten mit Oropharynx-Karzinom, die eine definitive (412) bzw. postoperative (30) IMRT erhielten, die mediane Dosis betrug 70 Gy bzw. 66 Gy. Das Chemotherapie-Regime umfasste sowohl single-agent Cisplatin 100mg/m² KOF, als auch Carboplatin/5-FU, Cetuximab und Cisplatin/Bevacizumab. 91% der Patienten erhielten eine Chemotherapie (Setton et al., 2012). Bei Geretschläger et al. entwickelten sogar 36% der Patienten eine akute Mukositis CTCAE \geq 3. Dies wird allerdings nicht durch die Chemotherapie, sondern durch die Tumorlokalisation

begründet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und postoperativer IMRT untersucht (Geretschläger et al., 2012).

In unserem gesamten Kollektiv entwickelten 17% eine Mukositis CTCAE \geq G3, in der HR-Gruppe 13% (n=13/76). Im Vergleich entwickelten in der Gruppe mit IR 22% (n=11/49) eine Mukositis \geq G3. Die höhergradige orale Mukositis scheint durch die simultane Chemotherapie nicht verstärkt, auch scheint unsere SIB-IMRT mit moderater Hypofraktionierung nicht zu erhöhter akuter Schleimhauttoxizität zu führen.

In unserer Studie entwickelte nur ein Patient mit C-SIB-IMRT eine Mukositis Grad 4, diese war nach einer 8-tägigen Bestrahlungspause vollständig regredient. Letztendlich ist ein Vergleich der therapieassoziierten Nebenwirkungen mit anderen Studien, bedingt durch die unterschiedlichen Scoring-Methoden (CTCAE, RTOG/EORTC, LentSoma) sowie die retrospektive Datenauswertung erschwert.

Dysphagie: In letzter Zeit wird der Begriff der „swallowing-sparing IMRT“ verwendet (van der Laan et al., 2013). Man versucht hier, durch eine Schonung von potentiell die Schluckfunktion beeinflussenden Organen und Geweben, wie z.B. Mm. constrictores pharyngis, Mundhöhle oder Larynx, deren Toleranzdosen zu eruieren, um damit eine permanente Dysphagie zu verhindern. Eisbruch et al. haben in einer retrospektiven Auswertung 73 Patienten mit Oropharynx Tumoren und IMRT in Hinblick auf Langzeitdysphagie untersucht und zeigten, dass die Strahlendosis auf die Schlundmuskulatur, neben anderen Faktoren, wie prä-IMRT Schluckfunktion und Größe des Tumors, signifikant damit korreliert (Eisbruch et al., 2011). Eine routinemäßige Anwendung dieser Form der IMRT und dessen potentielle Vorteile für den Patienten sind jedoch nicht abschließend geklärt. Betrachtet man unser gesamtes Patientenkollektiv, so zeigt sich eine Spätdysphagierate CTCAE \geq G3 in lediglich 8% der Fälle. So erscheint die (C)-SIB-IMRT auch ohne Schonung der entsprechenden anatomischen und funktionellen Abschnitte der Schlundorgane, zumindest in der adjuvanten Situation, nebenwirkungsarm.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit der IMRT-Studie von Peponi et al., die 82 Patienten mit Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen untersuchte, die eine definitive (mittlere Dosis 68,9 Gy) oder postoperative (64,2 Gy) Radio- bzw. Radiochemotherapie erhielten. Dort zeigte sich nach 32 Monaten Nachbeobachtung bei rund 10% der Patienten eine Dysphagie Grad 3/4 (Peponi et al., 2011). Ähnlich auch bei Studer et al.: Sie berichten von 3 (3%) Fällen von später Dysphagie Grad 3/4, die bei 2 der Patienten nach 14 Monaten unverändert war (1 Patient ohne Follow-Up über 9 Monate). Primär waren dies ausgedehnte T3-Hypopharynx und –Oropharynx-Tumore (Studer et al., 2006).

5.3. Allgemeine Prognosefaktoren in der Behandlung von Kopf-Hals-Patienten

Karnofsky-Index: Rades et al. haben 296 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in einer matched-pair-Analyse hinsichtlich der Tumorthherapie verglichen. Die Patienten erhielten entweder eine primäre konventionelle RCT oder eine Operation, gefolgt von einer konventionellen RT/RCT. Sie zeigten, dass der ECOG-Score bei Therapiebeginn signifikanten Einfluss auf das GÜ hat. Patienten mit einem Score von 2 (KI 50-60%) hatten ein 3-Jahres-GÜ von 49%, verglichen mit Patienten mit einem Score von 0-1 (KI 70-100%) von 66% (Rades et al., 2011). Auch Krstevska et al., die 65 Patienten mit Oropharynx-Karzinom UICC III/IV und primärer RCT untersuchten, zeigten diesen Zusammenhang für GÜ und LRK (Krstevska et al., 2012). Daten für die SIB-IMRT bzw. IMRT gibt es soweit noch nicht. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss des Karnofsky-Index gezeigt werden. Die meisten unserer Patienten wiesen einen Karnofsky-Index von $\geq 70\%$ auf, waren also primär resektabel und operabel (möglicherweise gesünder).

T- und N-Stadium: Der Einfluss des T-und/oder N-Stadiums, wie er in vielen Studien gezeigt wurde (Krstevska et al., 2012; Rades et al., 2011; Chen et al., 2012), konnte in vorliegender nicht signifikant nachgewiesen werden.

Grading: Der Einfluss des histopathologischen Gradings konnte bei Langendijk et al. schon gezeigt werden. Dort zeigte ein Vergleich von schlecht bzw. mäßig differenziert vs. gut differenziert in multivariaten Analysen signifikante Unterschiede (Langendijk et al., 2005). Dieser Zusammenhang konnte hier nicht signifikant gezeigt werden.

Alter/ Geschlecht: Folgende Studien belegen bzw. widerlegen einen Einfluss des Alters der Patienten auf das Überleben: Choe et al. zeigten anhand von 41 Patienten und in retrospektiver Auswertung ein altersabhängig geringeres Risiko für ein LR-Rezidiv bei jüngeren Patienten (<52 und >52 Jahre, 5-Jahres-Rezidivfreiheit 100 % vs. 78,5%). Die Therapie bestand aus einer adjuvanten Chemotherapie vor einer postoperativen, konventionellen RCT (Choe et al., 2010). Eine neuere Studie zur Chemo-IMRT bei Patienten <70 Jahre (n=85) vs. >70 Jahre (n=27) von Nguyen et al. konnte keinen Unterschied im Überleben, in der Toxizität oder der Compliance feststellen (Nguyen et al., 2012). Franco et al. konnten zeigen, dass Frauen mit Lippen-, Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil haben (Franco et al., 1993). Die Literatur zum Alter und zum Geschlecht, die deren Einfluss auf das Überleben und die Kontrollraten bei KH-Patienten untersucht, ist grundsätzlich spärlich (Dilling et al., 2011; Rose et al., 2011). Prospektive Studien, die den Stellenwert der RT bzw. der RCT oder der IMRT bei Patienten über 70 Jahre untersuchen, gibt es bisher nicht. Die Mehrzahl der prospektiv randomisierten Studien zur definitiven RCT und postoperativen RCT bei Kopf-Hals-Karzinom-

Patienten haben als Einschlusskriterien ein Alter bis 70 Jahre (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004). In unserer Studie waren weder das Patientenalter, noch das Geschlecht beeinflussend für die LRK oder das GÜ.

Gewicht: Cho et al. evaluierten 226 Patienten mit Oropharynx- oder Mundhöhlenkarzinom (61,5% erhielten RT, Technik nicht näher erläutert, Median 60 Gy). Sie fanden heraus, dass bei einem signifikanten Gewichtsverlust (>10% im Vergleich zum prä-therapeutischen Gewicht; während und bis zu 1 Jahr nach Therapie) das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren deutlich schlechter war (77,1 vs. 52,5%), im Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Cho et al., 2013). In unserem Patientenkollektiv war das prä-operative Gewicht nicht zu eruieren. Ein Gewichtsverlust von <10% (prä-IMRT/post-IMRT) war in der univariaten Analyse nicht signifikant.

Zeit: Chen et al. untersuchten in einem systematischen Review für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anhand von 30 in die Metaanalyse eingegangener Studien, den Einfluss der Zeitspanne von Operation bis zum Beginn der Radiotherapie und konnten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, um das 1,28-fache pro Monat (95%-KI: 1,08-1,52) ermitteln (Chen et al., 2008). Die Adjuvanzeit sollte so kurz wie möglich zur weiteren Therapie sein, eine adäquate Wundheilung vorausgesetzt. In vorliegender Studie erhielten die Patienten die erste (C)-SIB-IMRT durchschnittlich 6,6 Wochen nach Operation. Ein Einfluss auf die LRK konnte nicht gezeigt werden (<6 Wochen vs. > 6 Wochen).

Höhergradige Organtoxizität als prognostischer Faktor: Daten aus der 2-D und 3-D-RT-Ära zeigten in einer 2011 veröffentlichten Studie, dass eine höhergradige Akuttoxizität einen positiven Einfluss auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben hat. Anhand von 294 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren konnten signifikant bessere 5-Jahres-GÜ und –LRK-Raten (90 und 97% vs. 24 und 74%) bei Akutnebenwirkungen CTCAE Grad 3 oder mehr für Dysphagie, Mukositis oder radiogene Dermatitis beobachtet werden (Wolff et al., 2011).

Bonner et al. zeigten, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und einer definitiven Radioimmuntherapie mit Cetuximab, einem EGFR-Antikörper, ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen, wenn sie eine Akuttoxizität (akneformer Rash Grad 2 oder mehr) hatten (Bonner et al., 2010). Dies ist jedoch dem Medikament zuzuschreiben und weniger der Radiotherapie.

Unser Patientenkollektiv zeigt insgesamt moderate bis niedrige Toxizitäten, sowohl in der akuten, als auch in der Langzeitkontrolle.

6. Zusammenfassung

Die postoperative (C)-SIB-IMRT zeigt sehr gute LRK für beide Risikogruppen nach 5 Jahren und erscheint sicher. Wir sahen ebenso kein erhöhtes Risiko für marginale oder „out-of-field“-Rezidive. Die Akut- und Spättoxizität war moderat bis mild. Drittgradige Nebenwirkungen waren am Häufigsten unter der Therapie als Dysphagie aufgetreten. Signifikante Unterschiede im Bezug auf GÜ, LRK und metastasenfremde Kontrolle konnten zwischen den Risikogruppen nicht gefunden werden. Als Stärke dieser Studie erscheint das einheitliche (C)-SIB-IMRT-Dosiskonzept und die lange mediane Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren, ohne Auftreten von schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen, und die relativ große Patientenzahl.

7. Tabellen

Tabelle A: T-Stadien gemäß UICC/AJCC (Wittekind und Mayer, 2010)

Oropharynx	T1	< 2cm
	T2	2-4cm
	T3	>4cm oder bis linguale Fläche der Epiglottis
	T4a	umfasst Larynx, Zungenmuskulatur, mediales Pterygoid, harten Gaumen od. Mandibula
	T4b	umfasst laterales Pterygoid, lateralen Nasopharynx oder umgreift innere Karotiden
Mundhöhle	T1	<2cm
	T2	2-4cm
	T3	>4cm
	T4a	durchwächst Kortikalis, Mundboden, Haut, Sinus maxillaris, Zungenmuskeln
	T4b	wächst in Schädelbasis oder umgreift A. carotis int.
Larynx: supraglottisch	T1	auf eine Seite beschränkt, Stimmlippen frei
	T2	infiltriert weiteren Bereich der Supraglottis
	T3	auf Larynx begrenzt, Stimmlippen fixiert, oder infiltriert Postcricoid und präepiglottisches Gewebe
	T4a	infiltriert Schilddrüse
	T4b	infiltriert prävertebralen Raum, Mediastinum oder A. carotis interna
glottisch	T1	infiltriert eine (T1a) oder beide Stimmlippen (T1b), normale Beweglichkeit
	T2	umfasst supraglottische oder subglottische Bereiche
	T3	auf Larynx begrenzt, Stimmlippen fixiert, u./od. Infiltr. von Postcricoid, präepigl. u. paraglott. Raum
	T4a	s. supraglottisch
	T4b	s. supraglottisch
subglottisch	T1	auf Subglottis begrenzt
	T2	Stimmlippen mit od. ohne Fixierung
	T3	auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixierung
	T4a	s. supraglottisch
	T4b	s. supraglottisch

Hypopharynx	T1	nur ein Unterbezirk betroffen und <2cm
	T2	mehr als 1 Unterbezirk, >2-4cm ohne Hemilarynx-Fixierung
	T3	>4cm oder Hemilarynx-Fixierung
	T4a	infiltriert Thyroid/Cricoidknorpel, Hyoidknorpel, Schilddrüse
	T4b	infiltriert prävertebrale Faszie, umfasst A. carotis interna oder mediastinale Strukturen
Speichel- drüsen	T1	<2cm, ohne extraparenchymale Ausbreitung
	T2	>2-4cm, ohne extraparenchymale Ausbreitung
	T3	>4cm und/oder extraparenchymale Ausbreitung
	T4a	infiltriert Haut, Mandibula, Gehörgang, N. facialis
	T4b	infiltriert Schädelbasis, Pterygoid, A. Carotis interna

Tabelle B: N-Status (Wittekind und Mayer, 2010)

N-Status	
N1	Ipsilateraler einzelner Lymphknoten, < 3cm
N2a	Ipsilateraler einzelner Lymphknoten, > 3-6cm
N2b	Ipsilaterale multiple Lymphknoten, < 6cm
N2c	Bilaterale, kontralaterale Lymphknoten, < 6cm
N3	> 6cm

Tabelle C: UICC-Stadien (Hansen und Roach, 2010)

	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1-2	1	0
	3	0-1	0
IVA	4a	0-2	0
	1-3	2	0
IVB	4b	jedes N	0
	jedes T	3	0
IVC	jedes T	jedes N	1

Tabelle D: Akut- und Spätnebenwirkungen nach CTC 3.0 (National Cancer Institute, 2006)

Dysphagie	Grad 1	Milde Dysphagie oder Odynophagie, evtl. weiche Kost
	Grad 2	Moderate Dysphagie, evtl. pürierte oder flüssige Kost
	Grad 3	Starke Dysphagie mit Dehydratation oder Gewichtsverlust von >15%, i.v., PEG
	Grad 4	Komplette Obstruktion, Ulzeration, Perforation, Fistel
Xerostomie	Grad 1	Geringe Mundtrockenheit, zäher Speichel, normale Kost möglich
	Grad 2	Symptomatisch und deutlicher Einfluss auf Nahrungsaufnahme, Speichel sehr zäh; breiige, flüssige Nahrung
	Grad 3	Komplette Mundtrockenheit, parenterale Ernährung nötig
Mukositis	Grad 1	Geringes Erythem, Beläge oder Schmerz
	Grad 2	Fleckige Mukositis oder Pseudomembranen
	Grad 3	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration
	Grad 4	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie, parenterale Ernährung
Dysgeusie	Grad 1	Geschmacksstörung, aber keine Nahrungsumstellung
	Grad 2	Mäßige Geschmacksstörung, stark störender Geschmack; Geschmacksverlust
Lymphödem	Grad 1	Leichte Hautverfärbung -verdickung
	Grad 2	Deutliche Verfärbung, lederähnliche Hauttextur, papilläre Struktur
Heiserkeit	Grad 1	Rötung, Erythem, trockene Desquamation, Haarverlust
	Grad 2	Weiches oder helles Erythem, geringe nässende Desquamation, Moderates Ödem
	Grad 3	Konfluierende, nasse Desquamation, starkes Ödem

	Grad 4	Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose
Trismus	Grad 1	Eingeschränkte Bewegung ohne Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme
	Grad 2	Eingeschränkte Bewegung, weiche, pürierte Kost
	Grad 3	Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme unmöglich
Dermatitis	Grad 1	Rötung, Schwellung, Taubheit, ohne Schmerzen
	Grad 2	Rötung, Schwellung, Taubheit, mit Schmerzen
	Grad 3	Ulzerationen, Blasenbildung, starke Schmerzen
Fibrose	Grad 1	Geringe Induration
	Grad 2	Herabgesetzte Dichte und Festigkeit; beeinträchtigt nicht die ADLs
	Grad 3	Retraktion oder Fixierung
Hyperpigmentierung	Grad 1	Leicht und lokalisiert
	Grad 2	Stark und generalisiert

Tabelle E: CTC v4.03 (National Cancer Institute, 2010)

Grad	1	2	3	4
Hämoglobin (g/dl)	10-10,9	8-9,9	6,5-7,9	<6,5
Leukozyten (x10 ⁹ /l)	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
Thrombozyten (x10 ⁹ /l)	75-99,9	50-74	25-49,9	<25
GFR (ml/min/1,73m ²)	60-90	30-59	15-29	<15

Tabelle F: Karnofsky-Index (Karnofsky, 1967)

Normale Aktivität möglich, spezielle Pflege notwendig	Normalzustand, keine Krankheitszeichen	100%
	Normale Aktivität mit etwas Anstrengung möglich, Krankheitsanzeichen vorhanden	80%
Arbeitsunfähigkeit besteht. Überwiegend selbständige Versorgung zu Hause möglich, unterschiedliches Maß von Hilfsbedürftigkeit.	Selbstversorger. Normalaktivität oder Arbeitsfähigkeit jedoch nicht gegeben.	70%
	Gelegentliche Hilfe notwendig, jedoch fast selbständig.	60%

	Hilfsbedürftigkeit in größerem Umfang gegeben, medizinische Hilfe oft notwendig.	50%
Selbstversorgung unmöglich, professionelle Hilfe oder Krankenhauspflege notwendig. Möglicherweise rascher Krankheitsprogress.	Erhebliche Beeinträchtigung durch Krankheitsverlauf. Medizinische und soziale Hilfe notwendig.	40%
	Schwere Beeinträchtigung, Krankenhauspflege indiziert, eine unmittelbare vitale Bedrohung.	30%
	Schwerstkrank, Krankenhauspflege notwendig, aktiv unterstützende Therapie notwendig	20%
	Moribund, rascher Krankheitsprogress	10%
	Tod	0%

8. Literaturverzeichnis (nach Vorkommen im Text)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (Dezember 2011). Gekid-Atlas. Zugang am 28. Februar 2013: <http://www.gekid.de>
2. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Auflage, Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
3. Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie (Vol. 28). Berlin: Springer Verlag, 2009.
4. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, Castellsagué X. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F34-54.
5. Boenninghaus H, Lenarz T. HNO (Vol. 12). Berlin: Springer Verlag, 2005.
6. Drenckhahn D, Waschke J. Taschenbuch Anatomie (Vol. 1). München: Urban und Fischer, 2008.
7. Waldeyer A. Anatomie des Menschen (Vol. 17). Berlin, New York: de gruyter, 2003.
8. Hoskin P. Radiotherapy in Practice: External Beam Therapy (2nd edition). Oxford: Oxford University Press, 2012.
9. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, Uhl BM, Koppersmith RB, Chiu JK, Donovan DT, Woo SY. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45: 21-32.
10. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol* 2012; 24(7):474-487.

11. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, Upreti RR, Budrukkar A, Murthy V, Deshpande DD, Shrivastava SK, Dinshaw KA, Cozzi L. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol* 2009; 92(1): 111-17.
12. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Vivek M, Shepard D, Cao D. Evaluation of arc-based intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (3): 419.
13. Wittekind C, Mayer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumore (Vol. 7). Berlin: Springer Verlag, 2010.
14. Dworak O. Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma. *Path Res Pract* 1991; 187(8): 1020-1024.
15. Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B, Audry H, Pignon JP. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(3): 188-94.
16. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 Patients. *Radiother Oncol* 2009; 92(1): 4-14.
17. Hansen E, Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology (2nd ed., Vol. XVIII). New York: Springer Verlag, 2010.
18. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1937-1944.
19. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensey JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. 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* 2012; 84(5):1198-205.

20. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maignon P, Rolland F; Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *NEJM* 2004; 350(19): 1945-52.

21. Ko C, Citrin D. Radiotherapy for the management of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Diseases* 2009; 15(2):121-132.

22. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, Morrison WH, Weber RS, Garden AS, Frankenthaler RA, Oswald MJ, Brown BW. Evaluation of the dose for post-operative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(1):3-11.

23. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, Pommier P, Racadot S, Calais G, Alfonsi M, Favrel V, Giraud P, Lapeyre M. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiation Oncol* 2012; 103(1): 57-62.

24. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicenter randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2011; 12(2): 127-36.

25. Geretschlager A, Bojaxhiu B, Crowe S, Arnold A, Manser P, Hallermann W, Aebbersold DM, Ghadjar P. Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 175.

26. Studer G, Huguenin PU, Davis JB, Kunz G, Lütolf UM, Glanzmann C. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* 2006;1: 7.

27. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5): 999-1004.
28. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:5507.
29. Wong SJ, Harari PM, Garden AS, Schwartz M, Bellm L, Chen A, Curran WJ, Murphy BA, Ang KK. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN). *Cancer* 2011; 117(8): 1679-86.
30. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) . *Head Neck* 2005; 27 (10): 843-850.
31. Rades D, Meyners T, Kazic N, Bajrovic A, Rudat V, Schild SE. Comparison of Radiochemotherapy Alone to Surgery Plus Radio(chemo)therapy for Non-Metastatic Stage III/IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(9):541-7.
32. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69(3): 227-36.
33. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):109-22.
34. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, Worden FP, Urba S, Lin A, Schipper MJ, Wolf GT. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-

neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1):28-42.

35. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, Eisbruch A. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Biol Phys* 2010; 76(3): S64-9.

36. National Cancer Institute. (2006). Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Zugang am 28.02.2013: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

37. National Cancer Institute. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) Version 4.03. Zugang am 03.03.2013: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

38. Karnofsky DA. Clinical evaluation of anticancer drugs. *GANN Monograph* 1967; 2: 223-231.

39. Guerrero Urbano MT, Nutting CM. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part I. *Br J Radiol* 2004; 77(914): 88-96.

40. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):619-30.

41. Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, Sethi A. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1480-91.

42. Peponi E, Glanzmann C, Willi B, Huber G, Studer G. Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol* 2011; 6:1.

43. Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, Rowan N, Sherman EJ, Fury MG, Pfister DG, Wong RJ, Shah JP, Kraus DH, Shi W, Zhang Z, Schupak KD, Gelblum DY, Rao SD, Lee NY. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of

oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloane-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):291-8.

44. Chen PY, Chen HH, Hsiao JR, Yang MW, Hsueh WT, Tasi ST, Lin FC, Wu YH. Intensity-modulated radiotherapy improves outcome in postoperative patients with squamous cell carcinoma of oral cavity. *Oral Oncol* 2012; 48(8): 747-752.

45. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH, Spector GJ, Sessions DG. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1):43-50.

46. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2):312-321.

47. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):49-60.

48. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, Skwarchuk M, Tan H, Nguyen T, Wacha J, Bayouth JE, Funk GF, Smith RB, Graham SM, Chang K, Hoffman HT. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma- the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):410-21.

49. Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, Yau J, Pinto H, Kaplan M, Fee WE, Koong A, Goffinet DR, Xing L, Le QT. Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29(3): 211-20.

50. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Chen LM, Vijayakumar S, Purdy JA. Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5):1423-9.

51. Studer G, Brown M, Bredell M, Graetz KW, Huber G, Linsenmeier C, Najafi Y, Riesterer O, Rordorf T, Schmid S, Glanzmann C. Follow up after IMRT in oral cavity cancer: update. *Radiat Oncol* 2012; 7:84.
52. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, Kirwan J, Mendenhall WM. Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2013 Aug 30.
53. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Gruschow K, Hess C, Budach V, Iro H. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 5507.
54. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-Group Definition by Recursive Partitioning Analysis of Patients with Squamous Cell Head and Neck Carcinoma Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Cancer* 2005; 104(7):1408-17.
55. León X, López M, Piñeiro Z, Langendijk JA, Leemans CR, Quer M. External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2007; 29(9):815-21.
56. Tribius S, Sommer J, Prosch C, Bajrovic A, Muenscher A, Blessmann M, Kruell A, Petersen C. Xerostomia after radiotherapy. What matters- mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol* 2013;189(3):216-22.
57. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002; 24(8):737-47.
58. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34(1): 63-71.

59. Wilkes JD. (1998). Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25(5): 538-51.
60. van der Laan HP, Gawryszuk A, Christianen ME, Steenbakkers RJ, Korevaar EW, Chouvalova O, Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Swallowing-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer patients: treatment planning optimization and clinical introduction. *Radiother Oncol* 2013;107(3):282-7.
61. Eisbruch, A., Kim, HM, Feng FY, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Bradford CR, Prince ME, Moyer JS, Wolf GT, Chepeha DB, Ten Haken RK. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: Swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e93-9.
62. Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanovska B. Concurrent radiochemotherapy in locally-regionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: analysis of treatment results and prognostic factors. *Radiation Oncology* 2012; 7:78.
63. Choe KS, Salama JK, Stenson KM, Blair EA, Witt ME, Cohen EE, Haraf DJ, Vokes EE. Adjuvant chemotherapy prior to postoperative concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97 (2):318-21.
64. Nguyen NP, Vock J, Chi A, Vinh-Hung V, Dutta S, Ewell L, Jang S, Betz M, Almeida F, Miller M, Davis R, Sroka T, Vo RP, Karlsson U, Vos P. Impact of intensity-modulated and image-guided radiotherapy on elderly patients undergoing chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(8): 677-83.
65. Franco EL, Dib LL, Pinto DS, Lombardo V, Contesini H. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(1):37-46.
66. Dilling TJ, Bae K, Paulus R, Watkins-Bruner D, Garden AS, Forastiere A, Kian Ang K, Movsas B. Impact of gender, partner status, and race on locoregional failure and overall survival in head and neck cancer patients in three radiation therapy oncology group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e101-9.

67. Rose BS, Jeong JH, Nath SK, Lu SM, Mell LK. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(26):3503-9.
68. Cho YW, Roh JL, Jung JH, Kim SB, Lee SW, Choi SH, Nam SY, Kim SY, Kim Sy. Prediction of Posttreatment Significant Body Weight Loss and Its Correlation with Disease-Free Survival in Patients with Oral Squamous Cell Carcinomas. *Nutrition and Cancer* 2013; 65 (3): 417-23.
69. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008; 87 (1):3-16.
70. Wolff HA, Daldrup B, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H. High-Grade Acute Organ Toxicity as Positive Prognostic Factor in Adjuvant Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Radiology* 2011; 258 (3): 864-71.
71. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11 (1): 21-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Jann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Toxizität, Überlebensdaten und Rezidivmuster von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und postoperativer Radio- bzw. Radiochemotherapie in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) mit simultan integriertem Boost (SIB)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

14.04.2014

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach danke ich für die Möglichkeit, meine Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. univ. Carmen Stromberger, danke ich für die großartige Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.