

Aus
dem MVZ Strahlentherapie Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren.

Eine retrospektive Studie im Zeitraum von 2009 - 2012

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Panelli
aus Agrinio, Griechenland

Datum der Promotion: 09.Dezember 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
I Abstrakt (Deutsch)	5
Abstract (english)	7
<u>II Einleitung</u>	8
II.1 Hintergrund	8
II.1.1 Epidemiologie.....	8
II.1.2 Tumorklassifikation.....	8
II.1.3 Ätiologie.....	8
II.1.4 Therapie.....	9
II.1.5 Lokale/lokoregionäre Rezidive.....	10
II.2 Ziel der Dissertationsarbeit	11
<u>III Material und Methoden</u>	12
III.1 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien	12
III.2 Therapiekonzept bei Kopf-Hals-Tumoren	12
III.2.1 Operationskonzept.....	12
III.2.2 Definition der Risikogruppen.....	14
III.2.3 Adjuvante Radiotherapie: Indikationen - Definition des Risikoprofils.....	15
III.2.3.1 Planungscomputertomographie - Definition der Zielvolumina - Konturierung und Definition der Strahlendosis je Risikogruppe.....	15
III.2.3.2 Risikoorgane.....	17
III.2.3.3 Durchführung der IMRT-VMAT.....	18
III.2.4 Simultane Chemotherapie.....	18
III.3 Nachsorge	18
III.4 Erhebungsmethoden	18
III.5 Sicherung der Datenqualität	19
III.6 Datenanalyse	19
III.6.1 Definition lokales/ regionäres/ lokoregionäres Rezidiv.....	19
III.6.2 Rezidivanalyse in Bezug auf Strahlentherapie.....	19
III.6.3 Definition der Endpunkte: Gesamtüberleben- Lokales/lokoregionäres rezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben.....	20
III.6.4 Statistische Methoden.....	20
<u>IV Ergebnisse</u>	22
IV.1 Patienten- und Tumorcharakteristika	22
IV.2 Therapiecharakteristika	27
IV.2.1 Operation.....	27
IV.2.2 Chemotherapie.....	27
IV.2.3 Radiotherapie.....	28
IV.3 Nachbeobachtungszeit- Todesereignisse- Gesamtüberleben	31
IV.4 Lokale und lokoregionäre Rezidive	35
IV. 4.1 Tumorcharakteristika und Therapiemerkmale der PatientInnen mit einem lokalen/lokoregionären Rezidiv.....	35
IV. 4.2 Überlebenszeiten der PatientInnen mit einem lokalen/lokoregionären Rezidiv.....	38
IV.4.3 Analyse der lokalen/lokoregionären Rezidive.....	39

IV.5 Fernmetastasen und Zweittumoren	53
IV.6 Lokal/lokoregionär rezidivfreies und Fernmetastasenfreies Überleben.....	54
V Diskussion.....	57
V.1 Patienten- und Therapiecharakteristika des untersuchten Kollektivs im Vergleich zu den Literaturangaben und die sich daraus ergebenden Aspekte .	62
V.2 Überlebensanalyse und lokoregionäre Tumorkontrolle.....	67
V.3 Rezidivmuster.....	68
V.4 Frührezidive bei Beginn der Bestrahlung.....	69
V 5 Limitationen der vorliegenden Arbeit	71
VI Zusammenfassung	72
VII Literaturverzeichnis	73
VIII Abbildungsverzeichnis	81
IX Tabellenverzeichnis	82
Anhang	84
Eidesstattliche Versicherung	89
Lebenslauf	90
Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

ARO: Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie

95% KI: 95% Konfidenzintervall

CT: Computertomographie

CTV: clinical target volume

dIMRT: primäre intensitätsmodulierte Radiotherapie

EBV: Epstein-Barr-Virus

ED: Einzeldosis

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GD: Gesamtdosis

HPV: humaner Papilloma-Virus

HR: PatientInnen mit erhöhtem Rezidivrisiko

HYP: Hypopharynxkarzinom

IMRT: intensitätsmodulierte Radiotherapie

IR: PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko

KHT: Kopf-Hals-Tumoren

KOF: Körperoberfläche

LA: Larynxkarzinom

LAW: Lymphabflusswege

LK: Lymphknotenrezidiv

LR: Lokalrezidiv

LRK: lokoregionäre Kontrolle

LRR: lokoregionäres Rezidiv

M0: keine Fernmetastasen

MRT: Magnetresonanztomographie

MMC: Mitomycin C

NHH: Nasenhaupthöhlenkarzinom

NNH: Nebennasenhöhlenkarzinom

NR: PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko

OAR: organs at risk

OC: Mundhöhlenkarzinom

ORO: Oropharynxkarzinom

PECA: Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals Bereich

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

pIMRT: postoperative intensitätsmodulierte Radiotherapie

PTV: planning target volume, Planungsvolumen

REZ: PatientInnen mit Rezidiv bei Beginn der Bestrahlung

RT: Radiotherapie

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SCC: squamous cell carcinoma

SIB: simultan integrierter Boost

TNM: Tumor- Nodus- Metastasen

TO: Tonsillenkarzinom

VMAT: volumetric modulated arc therapy, Volumetrisch modulierte Rotationstherapie

ZV: klinisches Zielvolumen

I Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Therapieergebnisse der postoperativen intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) bzw. Volumetrisch modulierte Rotationstherapie (VMAT) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen (PECA) im Kopf-Hals-Bereich sowie die Auswertung der lokoregionären Rezidivmuster. Der Verlauf nach Frührezidiv vor/bei Therapiebeginn wurde untersucht.

Methodik: Aus der Datenbank des Medizinischen Versorgungszentrums der Charité wurden 68 PatientInnen mit einem PECA im Kopf-Hals-Bereich ohne Fernmetastasen oder einen Zweittumor ausgewählt, die im Zeitraum von 2009 bis 2012 eine postoperative IMRT/VMAT erhielten. Ausgeschlossen wurden alle PatientInnen mit Nasopharynxkarzinomen oder einem CUP-Syndrom. Es wurden die Tumor- und Therapiemerkmale und die Überlebenszeiten dokumentiert und statistisch anhand von Chi-Quadrat-Test, uni- und multivariablen Analysen, Überlebens-Kurven und Log-Rank-Test ausgewertet. Die CT-Bilder der lokoregionären Rezidive wurden mit den Bestrahlungsplänen fusioniert und die Lokalisation der Rezidive in Bezug auf die applizierte Dosis analysiert. Rezidive wurden als in field, marginal oder out of field klassifiziert. Zudem wurden die Tumormerkmale von PatientInnen mit einem Frührezidiv bei Beginn der Radiatio deskriptiv analysiert.

Ergebnisse: es wurden 51 Männer und 17 Frauen mit einem medianen Alter von 61 Jahren untersucht. Davon 44% hatten ein erhöhtes Rezidivrisiko (HR), 31% ein intermediäres (IR) und 25% ein niedriges Rezidivrisiko (NR). Die Nachbeobachtungszeit betrug median 34 Monate. 37% der PatientInnen erhielten eine simultane Chemotherapie. In der HR-, IR-, und NR- Gruppe lag das 2-Jahres Überleben bei 87% (HR), 89% (IR) und 95% (NR). 16% der PatientInnen (11/68) entwickelten ein lokales/lokoregionäres Rezidiv. Nur ein Rezidiv lag „marginal“ [20% bis < 95% seines Gesamtvolumens innerhalb der 95%-Isodose des klinischen Zielvolumens (ZV)] und eines „out of field“ (< 20% seines Volumens innerhalb der 95%-Isodose des ZV). Bei einer Patientin war keine genauere Analyse des Rezidivmusters bei fehlenden Daten möglich. Sieben PatientInnen entwickelten ein Frührezidiv median 5,1 Wochen nach Operation. Das 1-Jahr Überleben dieser PatientInnen lag bei 37,5%.

Schlussfolgerung: diese Arbeit lieferte vergleichbaren zu den veröffentlichten Studien Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle. Die Mehrzahl der Lokalrezidive lag „in field“ ($\geq 95\%$ des Rezidivvolumens innerhalb der

95%-Isodose des ZV). Das mediane Überlebenszeit der Frührezidiv-PatientInnen lag bei sieben Monate.

Abstract (english)

Objectives: The purpose of this study is the evaluation of treatment outcomes of postoperative intensity-modulated radiotherapy (IMRT) or volumetric arc therapy (VMAT) in patients with head and neck squamous cell carcinoma (SCC) as well as the assessment of patterns of local failure including early recurrences before/at the beginning of the adjuvant IMRT.

Methods and materials: Data from 68 patients with a SCC without distant metastasis or other tumors was selected from the Charité Medical Center; these patients underwent an IMRT/VMAT between 2009 and 2012. All patients with nasopharyngeal cancer or cancer of unknown origin were excluded. The tumor characteristics, therapy parameters and survival rates were documented and statistically analyzed with the chi-square test, uni- and multi-variate analysis, Kaplan-Meier curves and the log rank test. CT data of locoregional relapse were fused with radiation plans and the relation of relapses to dose distribution was analyzed. Relapses were classified as in field, out of field or marginal. Moreover, the clinical course of patients with early recurrence before/at the beginning of the radiotherapy was described.

Conclusions: 51 men and 17 women with a median age of 61 years were included. 44% had high risk (HR), 31% intermediate risk (IR) and 25% low risk (NR) features. Median follow-time-up was 34 months. 37% of the patients received a concurrent chemotherapy. The 2-year overall survival rate for HR, IR and NR patients was 87%, 89% and 95%, respectively. 16 % of the patients (11/68) developed a locoregional failure. Only one recurrence was marginal [$>20\% < 95\%$ of its volume within 95% isodose of clinical target volume (CTV)] and one out of field ($<20\%$ of its volume within 95% isodose of CTV). For one female patient a definitive description of the recurrence pattern was not possible due to lack of data. Seven patients developed an early recurrence 5.1 weeks after surgery. The 1-year estimate of overall survival rate of these patients was 37%.

Conclusion: this study showed comparable survival and disease control rates to similar studies. Most of the recurrences were located "in field" ($\geq 95\%$ of their volume within 95% isodose of CTV). The median overall survival rate for patients with an early recurrence was seven months.

II Einleitung

II.1 Hintergrund

II.1.1 Epidemiologie

Unter Kopf-Hals-Tumoren (KHT) werden maligne Neoplasien der Lippe, Wange und der Mundhöhlen als Mundhöhlenkarzinome (OC), des Rachens und der Tonsillen (TO) als Oropharynxkarzinome (ORO), des Hypopharynx als Hypopharynxkarzinome (HYP), supra-, subglottische und Glottis-Karzinome als Larynxkarzinome (LA) sowie Karzinomen der Naseneben- und Haupthöhlen (NNH-NHH) zusammengefasst. Sie stehen an sechster Stelle der häufigsten Krebsarten weltweit. Davon stellen die Plattenepithelkarzinome (PECA) mit mehr als 90% den größten Anteil. Die globale Inzidenz und Mortalität der PECA wurden 2012 mit 686.328 Neuerkrankungen und 375.622 Todesfällen pro Jahr angegeben (IARC., 2012). Im Jahr 2011 wurde die Inzidenz in Berlin und in Deutschland mit 34 und 31,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner geschätzt (www.berlin.de/gkr/assets/gkr_datenblatt_2011_be.pdf).

II.1.2 Tumorklassifikation

Die Tumorausdehnung wird durch die TNM-Klassifikation bestimmt (Sobin L & Gospodarowicz M, 2009). Beim TNM-Staging werden die Größe und das Ausmaß des Primärtumors (T) sowie die Lokalisation und Ausbreitung des Lymphknotenbefalls (N) und die Fernmetastasen (M) berücksichtigt (siehe Anhang, Tabellen A-F). Bei einer Lymphknotenmetastase größer als 3 cm liegt die Prävalenz für eine extrakapsuläre Ausbreitung der Metastase bei über 75% (Chao et al., 2002).

II.1.3 Ätiologie

Als eine der häufigsten Ursachen neben chronischem Tabak- und Alkoholabusus wurde in 60 Studien weltweit mit über 5000 Proben eine Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus (HPV) mit einer Prävalenz von 25,9% [95% Konfidenzintervall (95% KI), 24,7-27,2] erkannt. In 35,6% der untersuchten Oropharynxkarzinome (ORO) vor allem im Bereich des Zungengrundes und der Tonsillen wurde der HPV nachgewiesen. In der Mehrzahl der HPV-positiven Oropharynxkarzinome wurde der HPV16 und bei den Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen der HPV18 erwiesen (Kreimer et al., 2005). Weitere bekannte ursächliche Faktoren für die Entstehung der PECA sind eine schlechte Mundhygiene und diätetische Faktoren (Bosetti et al., 2002, 2003).

II.1.4 Therapie

Die Behandlung der PECA zielt auf eine möglichst dauerhafte lokoregionäre Tumorkontrolle bei möglichst geringen funktionellen oder ästhetischen Einschränkungen. Bei noch nicht weit fortgeschrittenen Tumoren und vorhandener Operabilität stellt die radikale Tumorresektion die Therapie der Wahl dar. Die Auswahl der adjuvanten Therapie hängt vom individuellen Rezidivrisiko und Allgemeinzustand der PatientInnen (Karnofsky Index), der Eignung der PatientInnen für eine Chemotherapie, sowie Komorbiditäten und dem biologischen Alter ab (Leitlinienprogramm Onkologie, S3 Mundhöhlenkarzinom, September 2012).

Nach radikaler Tumorresektion der PECA mit/ohne Neck dissection besteht, vor allem bei PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Tumor (T3-4), sowie bei histologisch nachgewiesenem Tumor in einem Abstand kleiner als fünf Millimeter vom Resektionsrand und/oder bei extrakapsulärem Tumorwachstum der Lymphknotenmetastasen ein erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko (Peters et al., 1993). Daher ist eine postoperative adjuvante Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie erforderlich (Bernier & Cooper, 2005). Diese sollte möglichst früh postoperativ begonnen werden und 12 Wochen nach der Operation beendet sein. In drei großen multizentrischen und randomisierten Phase-3-Studien (EORTC, RTOG und ARO) konnte eine deutliche Reduzierung der Lokalrezidivrate um 10% bis 17% sowie eine Verbesserung des krankheits- oder progressionsfreien Überlebens durch die zusätzliche simultane Chemotherapie bei PatientInnen mit Risikofaktoren nachgewiesen werden (Bernier et al., 2004; Cooper & Pajak, 2004; Fietkau et al., 2006). Allerdings zeigte nur die Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (Bernier et al., 2004).

Eine primäre Bestrahlungstherapie wird durchgeführt, wenn eine Operation aufgrund der Multimorbidität der PatientInnen oder bei ungünstiger Tumorlokalisation nicht in Frage kommt. Dies wird in dieser Arbeit nicht untersucht.

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist mittlerweile eine etablierte Therapiemethode, die eine reduzierte Toxizität hinsichtlich strahleninduzierter Xerostomie und Dysphagie zeigt (Eisbruch et al., 2001). Mit einem sogenannten simultan integrierten Boost (SIB) kann eine höhere Strahlendosis pro Fraktion in anatomischen Regionen mit hoher Tumorlast appliziert werden bei niedrigerer Dosis im angrenzenden CTV ohne die ebenfalls in unmittelbarer Nähe zum Zielgebiet liegenden

Risikoorgane, wie beispielsweise die Glandulae parotides höher zu belasten. Die volumetrisch modulierte Rotationstherapie (VMAT) stellt eine technische Weiterentwicklung der IMRT dar. Beide Strahlentechniken ermöglichen eine Anpassung der Dosis an komplexe geometrische Volumina.

II.1.5 Lokale/lokoregionäre Rezidive

Trotz kontinuierlicher, technischer Entwicklung der Bestrahlungsmethoden besteht auch nach adjuvanter Radiotherapie ein Rezidivrisiko für Hochrisikopatienten bis zu 40% (Ang et al., 2001; Peters et al., 1993). Insbesondere beim OC tritt ein lokales Rezidiv bei cirka einem Fünftel der Patienten auf, das meistens (76%) innerhalb der ersten zwei Jahren nachgewiesen wird (Boysen et al., 1992). In den zuletzt publizierten Studien wird darauf hingewiesen, dass die Mehrzahl der lokalen und regionären bzw. lokoregionären Rezidive innerhalb bzw. am Rand des Bereichs mit hoher Strahlendosis auftrat (Stromberger et al., 2014; Toledano et al., 2012; Turaka et al., 2010; Wang et al., 2013). Die Autoren postulierten, dass die erhöhte Rezidivrate möglicherweise auf die Heterogenität der Strahlendosis sowie auf die suboptimale Zielvolumendefinition wegen fehlender Nutzung anatomischer Atlanten zurückzuführen ist. Wie Turaka et al. empfohlen haben, ist eine genaue Definition der klinischen Zielvolumina bzw. eine Optimierung der Konturierungsvorgaben in der postoperativen IMRT zur Verbesserung der Therapieerfolges bzw. Reduktion der sogenannten Feldrand-Rezidive („marginal miss“) bei möglichster Schonung des benachbarten Normalgewebes angebracht (Turaka et al., 2010).

Bemerkenswert ist es, dass nur zwei Autoren einige PatientInnen mit einem Frührezidiv bei Beginn der Radiotherapie beschrieben haben (Daly et al., 2011; Studer et al., 2012). Für die Behandlung dieser PatientInnen stehen die Therapeuten vor dem Dilemma zwischen einem sofortigen Beginn der Radiochemotherapie und einer primären Nachresektion des lokoregionären Rezidivs mit Verzögerung der adjuvanten Therapie. Die Nachresektion und die Wundheilung müssen sehr zügig erfolgen, um die Effektivität einer Strahlentherapie mit adjuvanter Dosis nicht zu gefährden. Eine primäre Radiochemotherapie ist bei vorangegangener, radikaler Tumorresektion dagegen mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko verbunden.

II.2 Ziel der Dissertationsarbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Therapieergebnisse der postoperativen Strahlentherapie in IMRT-, bzw. VMAT- Technik im Medizinischen Versorgungszentrum der Charité Mitte, Berlin bei PatientInnen mit PECA in Hinsicht auf die lokale/lokoregionäre Tumorkontrolle sowie das Gesamtüberleben zu evaluieren und mit den Ergebnissen publizierter Studien zu vergleichen.

Vor allem werden das Rezidivmuster, die Lokalisation und die Merkmale der lokalen und lokoregionären Rezidive sowie die möglichen Risikofaktoren untersucht.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die Tumorcharakteristika und Risikofaktoren der PatientInnen mit einem lokalen Frührezidiv bei Beginn der Bestrahlung deskriptiv ausgewertet. Es wird der Therapieerfolg der applizierten Bestrahlung in Bezug auf das 2-Jahres Überleben und auf die lokoregionäre Tumorkontrolle evaluiert und mit den veröffentlichten Arbeiten verglichen.

III Material und Methoden

III.1 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden PatientInnen mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom (PECA) im Kopf-Hals-Bereich mit/ohne nodale Metastasierung (pN0-N3), die eine postoperative IMRT oder VMAT in der Strahlentherapie des Medizinischen Versorgungszentrums der Charité Mitte Berlin erhielten, untersucht.

Sämtliche PatientInnen unterzogen sich im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2012 einer Tumorresektion mit einer uni- und/oder bilateralen Neck dissection. In der präoperativen Diagnostik (Computertomographie des Kopfes, des Thorax und des Abdomens sowie Panendoskopie) wurden weder Fernmetastasen (M0) noch ein Zweittumor nachgewiesen.

PatientInnen, die eine postoperative palliative (n=1) bzw. hyperfraktionierte Strahlentherapie (n=3) erhielten, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden PatientInnen mit Tumoren, andere als Plattenepithelkarzinome (n=6), z.B. alle Neoplasien der Speicheldrüsen und der Schilddrüse, sowie PatientInnen mit einem CUP-Syndrom (n=3) und einem Nasopharynxkarzinom (n=4) vom Kollektiv ausgenommen.

III.2 Therapiekonzept bei Kopf-Hals-Tumoren

Das Therapiekonzept der PECA im Kopf-Hals-Bereich wird stadiengerecht und individuell in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der PatientInnen, der Komorbidität und der Tumorlokalisation, im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt. Anschließend werden die PatientInnen über alle Therapieoptionen eingehend beraten und über die eventuellen Risiken aufgeklärt. Kurative Therapieoptionen sind die chirurgische Ausräumung des Primärtumors und der betroffenen, benachbarten Lymphabflusswege mit anschließender adjuvanter Radiatio bzw. Radiochemotherapie für HochrisikopatientInnen.

III.2.1 Operationskonzept

Die Indikation zur operativen Therapie orientiert sich an der Ausdehnung und Lage des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen. Die Operation umfasst eine primäre, möglichst radikale Tumorresektion und eine Neck dissection, die je nach klinischer Wahrscheinlichkeit einer okkulten Lymphknotenmetastasierung, uni- oder bilateral erfolgt.

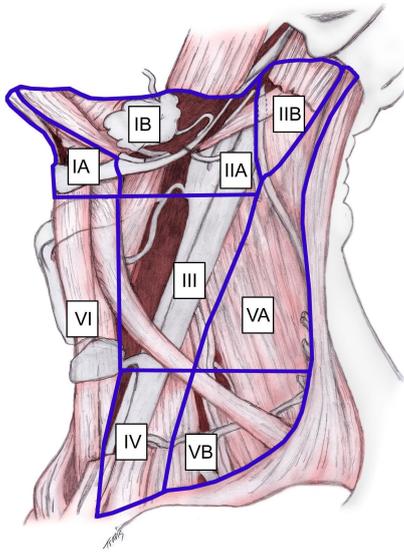
Bei Mundhöhlenkarzinomen (OC) ohne Unterkieferinfiltration wird eine transorale Mundboden-/Zungen-Teilresektion mit Laser durchgeführt. Bei pT2-Tumoren ohne klinischen Hinweis für nodalen Metastasen erfolgt die ein- oder beidseitige Neck dissection. Bei OC mit Knocheninfiltration wird eine transzervikale/transmandibuläre Primärtumorentfernung und ggf. eine Kastenresektion des Unterkiefers mit einer Lappenrekonstruktion durchgeführt.

Bei Larynxkarzinomen erfolgt eine transorale Kehlkopf-Teilresektion mit Laser oder eine Teilresektion von außen. Im Fall eines ausgedehnten Larynx- oder Hypopharynxkarzinoms erfolgt eine Laryngektomie. Bei klinischem Hinweis für eine nodale Metastasierung oder pT2 (pT3 bei Glottiskarzinomen) wird eine uni- oder bilaterale Neck dissection durchgeführt.

Im Fall der Oro- und Hypopharynxkarzinome erfolgt eine Laser- oder konventionelle Pharynxresektion und bei pT2 oder klinischem N(+)-Nachweis eine Neck dissection. Die operative Ausräumung der Lymphknoten wird in radikale, modifiziert radikale und selektive Neck dissection unterteilt. Bei der radikalen Lymphknotenresektion erfolgt die Entfernung der Lymphknotengruppen von Level I bis V nach Robbins-Klassifikation (siehe Abbildung 1) mit einer Mitnahme der Vena jugularis interna, des Musculus sternocleidomastoideus und des Nervus accessorius. Die modifizierte Lymphknotenresektion erhält mindestens eine der nichtlymphatischen Strukturen. Bei der selektiven Neck dissection werden nur ausgewählte Bereiche je nach Primärtumor ausgeräumt. Die Indikation für eine Neck dissection bei N0-Stadium bleibt immer noch umstritten (Teymoortash & Werner, 2012). Im Stadium cN2a und cN2b erfolgt ipsilateral eine modifiziert radikale Neck dissection und kontralateral eine selektive Neck dissection. Im Stadium cN2c wird ipsilateral eine modifiziert radikale Neck dissection und kontralateral eine modifiziert radikale (selektive) Neck dissection durchgeführt. Alle PatientInnen werden prä- und postoperativ im Tumorboard zur Entscheidung über das Therapiekonzept vorgestellt.

Das Fehlen oder Vorhandensein von postoperativem Residualtumor ergibt sich aus der histologischen Bewertung des resezierten Materials und wird durch die R-Klassifikation beschrieben. Bei R0-Status wird histologisch kein Residualtumor in einem für jede Tumorentität definierten Sicherheitsabstand zum Resektionsrand nachgewiesen. Im Falle eines ungenügenden Abstands des Tumors zur Resektionsebene (close margin) und/oder bei Tumornachweis am Resektionsrand (R1), erfolgt eine Nachresektion, um möglichst eine R0-Situation zu erreichen.

Der R2-Status beschreibt das Verbleiben eines makroskopischen Residualtumors in situ, welcher in der vorliegenden Studie nicht untersucht wird. Bei Rx-Status ist eine sichere Beurteilung des Resektionsrandes aus technischen Gründen nicht möglich.



e

Abbildung 1: Klassifikation Lymphknotenlevel nach Robbins

III.2.2 Definition der Risikogruppen

Die PatientInnen werden vor Bestrahlungsbeginn einer Risikogruppe zugeordnet.

Als Hochrisiko (HR) werden grundsätzlich PatientInnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko definiert. Diese haben einen histologischen Nachweis für nodale Metastasen mit Kapseldurchbruch (ECE+) oder/und postoperativen mikroskopischen Tumornachweis am Abtragungsrand (R1).

Die zweite Gruppe umfasst PatientInnen mit einem intermediären Rezidivrisiko (IR). Bei diesen bestehen Karzinome schlechter Differenzierung (G3) bzw. undifferenzierte Karzinome (G4) sowie ein postoperativer Abstand des Tumors von den Resektionsrändern von weniger als fünf bzw. weniger als zehn Millimetern bei Zungenkarzinomen („close margin“). Als IR-PatientInnen werden auch alle PatientInnen, die sich multiplen Nachresektionen unabhängig vom Tumorstadium unterzogen, PatientInnen im Stadium T4 nach TNM ohne Knocheninfiltration und bei denen erschwerte Resektionsbedingungen vom Operateur beschrieben wurden, eingestuft.

Die dritte Gruppe schließt PatientInnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko (NR) ein, die keine der oben beschriebenen Kriterien erfüllen.

Eine weitere Gruppe umfasst PatientInnen mit einem postoperativ lokalen oder lokoregionären Frührezidiv (REZ), das im Rahmen der Bestrahlungsplanung oder während der Radiotherapie diagnostiziert wurde. Diese PatientInnen wurden mit kurativer Intention bestrahlt. Die daraus resultierten Ergebnisse werden separat (Gruppe B) von den weiteren Patientengruppen (Gruppe A) dargestellt.

III.2.3 Adjuvante Radiotherapie: Indikationen - Definition des Risikoprofils

Prinzipiell wird bei PatientInnen mit PECA im Stadium III/IV nach UICC eine postoperative Radiotherapie indiziert. Die Indikation für Tumoren T1/T2N1 nach TNM-Klassifikation ist umstritten. PatientInnen mit PECA in den Stadien I/II benötigen eine postoperative Radiotherapie, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt. Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. Tumorprogression sind das Vorliegen eines Primärtumors in der Mundhöhle, der histologische Nachweis eines Resttumors am postoperativen Tumorbett (R1) bzw. unter fünf Millimetern von den Resektionsrändern (knapp R0 oder close margin), eine Nervenscheideninfiltration, N2- bzw. N3-Status nach TNM (Le Tourneau et al., 2005), eine extrakapsuläre Lymphknotenextension, ein histologischer Differenzierungsgrad G3/4 sowie ein verzögerter Behandlungsbeginn von über sechs Wochen postoperativ (Liao et al., 2007).

Alle PatientInnen, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, erfüllten die oben genannten Kriterien für eine adjuvante Radiotherapie.

III.2.3.1 Planungscomputertomographie - Definition der Zielvolumina - Konturierung und Definition der Strahlendosis je Risikogruppe

Vor Bestrahlungsbeginn erhielten alle PatientInnen eine Planungscomputertomographie der Kopf- und Halsregion (Light Speed® von GE Healthcare, General Electric Company, NYSE) in 2 mm Schichtdicke nach intravenöser Gabe von 100 ml Ultravist. Die Untersuchung wurde in Rückenlage mit Fixierung des Nackens und beider Schultern durch eine individuell angepasste Maske durchgeführt. Die Daten der Computertomographie wurden in die Konturierungssoftware Eclipse® der Firma Varian Medical Systems® eingelesen und mit den vorhandenen präoperativen Voraufnahmen (in den meisten Fällen CT oder MRT, selten PET) fusioniert. Anschließend wurden die klinischen Zielvolumina (ZV) in jeder Schicht der Planungscomputertomographie anhand Konturierungsvorgaben der Charité unter Berücksichtigung der vorhandenen histologischen und radiologischen Vorbefunde, sowie der Operationsberichte erstellt.

Die Konturierung der regionären Lymphabflusswege wurde anhand anatomischer Atlanten und der relevanten publizierten Konturierungsempfehlungen durchgeführt (Chao et al., 2002; Commowick et al., 2008; Grégoire et al., 2003; Grégoire et al., 2014; Lengelé et al., 2007; Levendag, 2010; Vorwerk & Hess, 2011). Unter anderem wurde das Vorliegen von kontralateralen bzw. bilateralen nodalen Metastasen berücksichtigt (Chao et al., 2002).

Die klinischen Zielvolumina (ZV) wurden in drei Ordnungen unterteilt und die Strahlendosis je nach Rezidivrisiko gewählt.

Hochrisiko-PatientInnen (HR)

Im ZV erster Ordnung (ZV1) wurde eine Einzeldosis (ED) von 2,13 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 63,9 Gy angewendet. Das ZV1 umfasste den Bereich des postoperativen Tumorbettes, wenn R1 bzw. knapp R0 reseziert worden war, sowie den Bereich der Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch mit einem Sicherheitssaum von 5-10 mm. Die Dosis-Aufsättigung wurde mit einem simultan integrierten Boost (SIB) erreicht.

Das ZV zweiter Ordnung (ZV2) umfasste das postoperative Tumorbett, wenn eine R0-Resektion erfolgt war, sowie den Bereich der selektiv resezierten Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch oder ohne Metastasennachweis. In diesem Fall wurde eine GD von 54-60 Gy in Einzelfraktionen von 1,8-2 Gy appliziert.

Bei einigen PatientInnen wurde ein ZV dritter Ordnung im Bereich der Lymphabflusswege mit geringerem Rezidivrisiko (ZV3) in einer GD von 50-54 Gy angewendet und die Gesamtdosis im ZV2 auf 60 Gy erhöht.

PatientInnen mit intermediärem Risiko (IR)

Das ZV1 in der IR-Gruppe umfasste den Bereich des ehemaligen Tumorbettes mit R0-Resektion und der Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch plus einen Sicherheitssaum von 5 mm. Dieses wurde mit 60 Gy in Einzelfraktionen von 2 Gy bestrahlt. Das ZV2 bestand aus den metastasenfremen Lymphknotengruppen und wurde mit einer ED von 1,8 Gy bis zu einer GD von 54 Gy behandelt. Bei PatientInnen mit einem fortgeschrittenen Alveolarkammkarzinom und einer Knochenbeteiligung wurde die Dosis im ZV1 auf maximal 54-56 Gy reduziert, um das Risiko einer Osteoradionekrose zu minimieren.

PatientInnen mit niedrigem Risiko (NR)

Bei den NR-PatientInnen wurde nur ein klinisches Volumen definiert, das mit einer ED von 1,8 bis zur einer GD von 54 Gy im Bereich des postoperativen Tumorbettes und der selektiv resezierten Lymphknoten behandelt wurde. In Sonderfällen wurde jedoch die GD auf 56 Gy erhöht.

PatientInnen mit Frührezidiv (REZ)

Die PatientInnen dieser Gruppe erhielten eine Radiotherapie mit kurativer Intention. Das ZV1 umfasste den Bereich des makroskopischen lokalen, regionären oder lokoregionären Rezidivs plus einen Sicherheitssaum von 10 mm und wurde mit einer ED von 2,13 Gy bis zu einer maximalen GD von 63,9 Gy und anschließender Dosisaufsättigung auf kumulativ 72 Gy angewendet. Das ZV2 wurde als das ehemalige Tumorbett mit R0-Resektion und die Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch plus einen Sicherheitssaum von 10 mm definiert. Dieses wurde mit 54-66 Gy in Einzelfractionen von 1,8- 2 Gy bestrahlt.

Planungszielvolumina

Die Planungszielvolumina (PTV1-3) umfassten die klinischen Zielvolumina mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum von 5 mm. Die Homogenität der Dosis im PTV sollte im Minimum 95% der Referenzdosis und im Maximum 107% der Referenzdosis betragen. Für die IMRT/VMAT-Technik sollte die 95% Isodose das PTV umschließen, die mittlere Dosis 95% der verordneten Dosis betragen.

III.2.3.2 Risikoorgane

Ziel der angewendeten Strahlentechnik (IMRT oder VMAT) ist eine möglichst gute Schonung der Risikoorgane um die Akut- und Spätnebenwirkungen zu minimieren. Als Risikoorgane gelten die Mundhöhle und Lippen, der Larynx, das Rückenmark, der Hirnstamm, die Nervi optici und die ipsi- und kontralaterale Glandulae parotides und submandibulares.

Die Xerostomie ist eine belastende Strahlenspätnebenwirkung infolge einer Parotisschädigung. Daher wird die mittlere Dosis in der Parotis auf < 25 Gy begrenzt, falls onkologisch möglich, wenn kein Lymphknotenbefall in unmittelbarer Nähe war. Eine Schonung der kontralateralen Parotis bzw. beider Glandulae parotides entspricht einer applizierten mittleren Dosis < 26 Gy (Eisbruch et al., 1999).

III.2.3.3 Durchführung der IMRT-VMAT

Alle PatientInnen wurden mit einer individuell angepassten thermoplastischen Gesichtsmaske (Additec®, oder Rapp Macromedic®) behandelt. Der Kopf, der Nacken und beide Schultern wurden dabei fixiert. Bei Mundhöhlen- und Zungengrundkarzinomen wurde zusätzlich die Zunge mit einem gekürzten Guedel-Tubus vom Oberkiefer distanziert und fixiert.

Seit Erwerb eines neuen Linearbeschleunigers 2010 wurde in der strahlentherapeutischen Abteilung des Medizinischen Versorgungszentrums der Charité die VMAT anstatt IMRT zur Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt.

III.2.4 Simultane Chemotherapie

HR-PatientInnen erhielten zusätzlich eine simultane Chemotherapie mit 20mg/m² KOF Cisplatin als Kurzinfusion und 600mg/m² 5-Fluorouracil (5FU) als Dauerinfusion am Tag 1-5 in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie. Bei bestehender Kontraindikation für eine Therapie mit Cisplatin (Nieren- oder Herzinsuffizienz, Innenohrschädigung) wurde diese durch 10 mg/m² KOF Mitomycin C (MMC) in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie mit/ohne 600 mg/m²/d 5FU als Dauerinfusion in der ersten Therapiewoche ersetzt.

III.3 Nachsorge

Eine fachärztliche Nachuntersuchung fand in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnosestellung alle drei Monate in einer Hals-Nasen-Ohren- oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie-Sprechstunde statt. Bei Rezidivverdacht erfolgte eine Computer-(CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), ggf. eine Probeentnahme des verdächtigen Gewebes. Eine strahlentherapeutische Nachuntersuchung erfolgte zwei Monaten nach Therapieabschluss, anschließend einmal jährlich.

III.4 Erhebungsmethoden

Die Daten der vorliegenden retrospektiven Analyse stammen überwiegend aus den Patientenakten des Medizinischen Versorgungszentrums der Charité Mitte Berlin, sowie aus rechnergestützten Datenbanken der Charité Universitätsklinik. Fehlende Informationen bezüglich Erkrankungs-Verläufen, Tumorprogression, ambulanter Therapien, Todesdatum wurden durch Zusendung eines Fragebogens an die

weiterbehandelnden niedergelassenen Fachärzten und telefonische Anfrage bei den PatientInnen gesammelt. Die Datenerhebung wurde Juli 2014 abgeschlossen.

III.5 Sicherung der Datenqualität

Informationen zu Tumorcharakteristika, Operationstechniken und Zeitintervalle stammen aus den Operations- und Entlassungsberichten, sowie aus den radiologischen und histologischen Befunden der zuweisenden Kliniken.

Informationen zur Konturierung des Primärtumors und der Rezidive sowie der klinischen Volumina wurden dem Software Programm Eclipse ® der Firma Varian entnommen. Vom gleichen Programm wurde die mittlere Strahlendosis im Bereich beider Glandulae parotides entnommen.

III.6 Datenanalyse

III.6.1 Definition lokales/ regionäres/ lokoregionäres Rezidiv

Als Lokalrezidiv (LR) wird das Tumorrezidiv im Bereich des Primärtumors bzw. des postoperativen Tumorbettes bezeichnet.

Das regionäre Rezidiv oder Lymphknotenrezidiv (RR) betrifft jeden zervikalen Lymphknotenbefall von einem oder mehreren Lymphknoten ipsi- und/oder kontralateral nach postoperativer Radiotherapie.

Ein lokoregionäres Rezidiv (LRR) umfasst ein Tumorrezidiv sowohl im Bereich des postoperativen Tumorbettes als auch im Bereich der zervikalen Lymphknoten.

Alle Rezidive wurden auf CT- oder MRT- Bildern dargestellt. Mittels Bildfusion mit dem vorhandenen Planungs-CT wurde die anatomische Lokalisation in Bezug auf die applizierte Strahlendosis analysiert.

III.6.2 Rezidivanalyse in Bezug auf Strahlentherapie

In Anlehnung an Publikationen anderer Autoren wird die Lokalisation der LR, RR oder LRR im Bezug auf die durchgeführte Strahlentherapie in „marginal“, „in field“ und „out of field“ unterschieden (Chan et al., 2013; A. M. Chen et al., 2011; Gomez et al., 2009; Stromberger et al., 2014). Die „in field“ Rezidive zeigen $\geq 95\%$ ihres Gesamtvolumens, die „marginalen“ von 20% bis $< 95\%$ und die „out of field“ Rezidive $< 20\%$ ihres Gesamtvolumens innerhalb der 95%-Isodose des PTV.

Besondere therapeutische Konsequenz hat die Bewertung der „marginal“ und „out of field“ Rezidive, da sie entscheidend für eine weitere Optimierung der Konturierung der klinischen Zielvolumina sind.

III.6.3 Definition der Endpunkte: Gesamtüberleben- Lokales/lokoregionäres rezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben

Als Gesamtüberleben wird die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur letzten fachärztlichen Untersuchung bzw. Todesereignis, unabhängig vom Krankheitsverlauf oder der Todesursache, in allen Patientengruppen definiert.

Das tumorfreie Überleben umfasst die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur letzten rezidiv- und metastasenfreien Nachsorgeuntersuchung oder bis zum Todesereignis ohne Hinweis für eine Tumorprogression bzw. die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur Erstdiagnose einer Progression der Erkrankung im Sinne einer Fernmetastase oder eines lokoregionären/lokalen Rezidivs. Bei PatientInnen, die sowohl ein lokales/lokoregionäres Rezidiv als auch eine metachrone Fernmetastase oder einen Zweittumor entwickelten, wurde das tumorfreie Überleben als der Zeitraum vom Therapieabschluss bis zur Erstdiagnose des lokoregionären Rezidivs definiert.

Als lokales/lokoregionäres rezidivfreies Überleben oder lokale/lokoregionäre Tumorkontrolle wird die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur letzten rezidivfreien Nachsorgeuntersuchung oder bis zum Todesereignis ohne Hinweis für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv bzw. die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur Erstdiagnose eines lokalen/lokoregionären Rezidivs.

Das fernmetastasenfreie Überleben beschreibt die Zeit von der letzten Bestrahlung bis zur letzten fernmetastasenfreien Nachsorgeuntersuchung oder bis zum Todesereignis ohne Hinweis für eine Fernmetastase bzw. die Zeit bis zur Erstdiagnose einer Fernmetastase.

III.6.4 Statistische Methoden

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv. Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL © (Microsoft ©) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmsystem IBM Statistical Package For the Social Sciences (SPSS ©) (Version 21.0). Die Patientendaten (Untersuchungsdaten) wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC bearbeitet und ausgewertet.

Das aktuarische tumorfreie und Gesamtüberleben sowie die Kurven der lokalen/lokoregionären und fernmetasenenfreien Tumorkontrolle wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Medianwerte und das 95% Konfidenzintervall wurden verwendet. Der Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Unterschiede zwischen den Risikogruppen wurden mit dem Chi Quadrat-Test aufgezeigt. Als statistisch signifikanter Unterschied wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen. In den Patientengruppen mit niedriger Patientenzahl erfolgte eine deskriptive Auswertung.

IV Ergebnisse

IV.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Gruppe A

Alter: In der vorliegenden Arbeit wurden 68 PatientInnen, davon 51 Männer (75%) und 17 Frauen (25%) untersucht. Das Alter des Gesamtkollektivs, welches zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung berechnet wurde betrug im Median 61 Jahre (Spanne: 40-94 Jahre). Die Frauen waren signifikant älter ($p= 0,022$) mit einem Medianwert von 68 Jahren (Spanne: 50-94 Jahre) im Vergleich zu den Männern (Medianwert: 61 Jahre, Spanne: 40-80 Jahre).

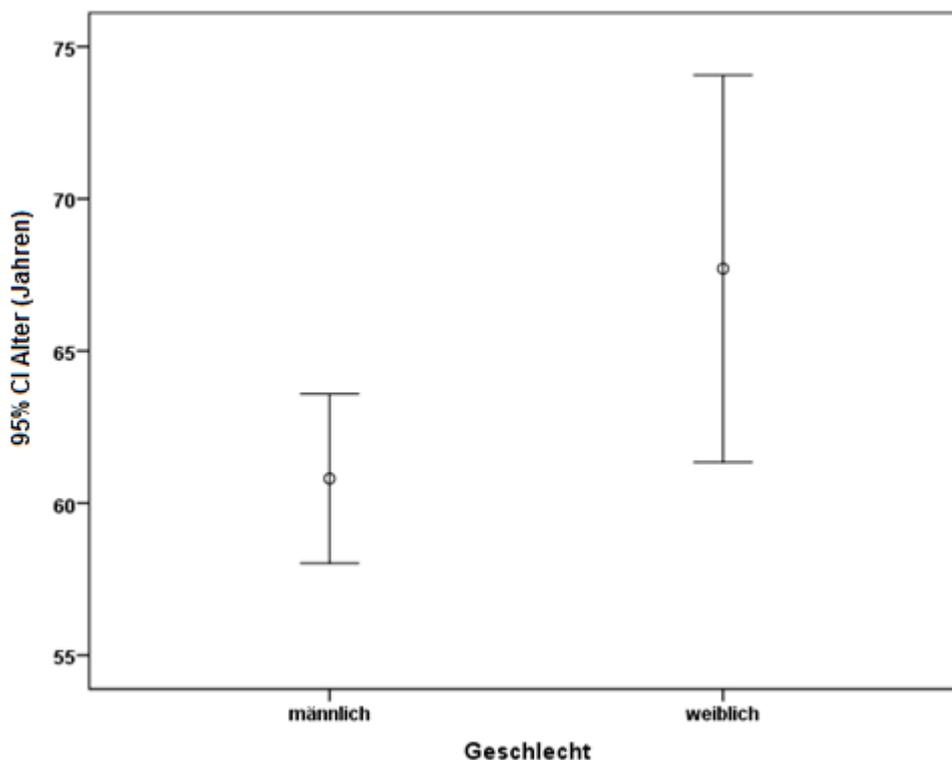


Abbildung 2: Altersverteilung im Verhältnis zum Geschlecht.

Das 95% Konfidenzintervall des Medianalters (in Jahren) wird dargestellt.

Tumorlokalisation: Die Mehrheit des Gesamtkollektivs (87%) litt unter Mundhöhlen- (OC) und Oropharynxkarzinomen (ORO). Die meisten ORO waren im Tonsillenbereich lokalisiert. Im Kollektiv gab es nur drei PatientInnen mit einem Hypopharynxkarzinom (HYP). Eine statistische Auswertung dieser PatientInnen bezüglich Rezidivhäufigkeit und Muster war aufgrund der niedrigen Zahl nicht möglich.

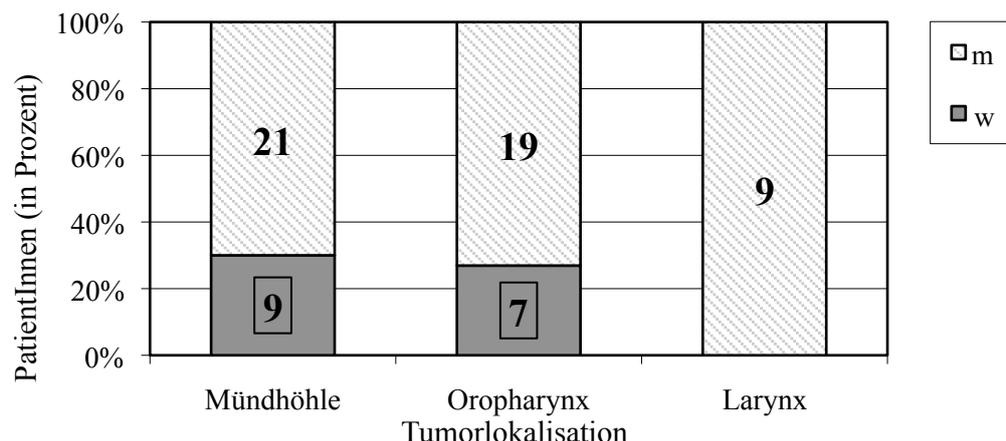


Abbildung 3: Tumorlokalisation im Verhältnis zum Geschlecht.

Prozentualer Anteil und absolute Patientenzahl (Säulenbeschriftung) der Tumorlokalisation in Bezug auf das Geschlecht. m= männlich, w = weiblich

Tumorklassifikation: fast die Hälfte aller Tumoren wurden dem UICC Stadium IVA zugeordnet. Bei einem Patienten war lediglich im histologischen Befund pTx angegeben so dass keine genauere Zuordnung des Tumorstadiums möglich war. Mehr als ein Viertel des Gesamtkollektivs zeigte keine nodalen Metastasen (pN0) bei Beginn der Bestrahlung. Fast ein Drittel der PatientInnen (34%) hatte multiple ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, welche kleiner als 6cm in größter Ausdehnung (pN2b) waren.

HPV: Bei 16 PatientInnen (24%) zeigte sich ein negativer und bei 11 (16%) ein positiver immunhistologischer HPV- Hinweis. Der größte Anteil des Gesamtkollektivs (60%) wurde diesbezüglich nicht untersucht. Daher war eine zuverlässige Auswertung nicht möglich.

R- und ECE-Status: Die Mehrheit der PatientInnen (72%) zeigte keine mikroskopischen Tumorreste an den Tumorrandschnitten (R0-Status). Sämtliche PatientInnen mit einem positivem ECE-Status und/oder R1-Status wurden der HR-Gruppe zugeordnet. Nur 10% des Gesamtkollektivs hatte sowohl mikroskopischen Tumorreste an den Tumorrandschnitten (R1) als auch eine nodale Metastase mit Kapseldurchbruch (ECE+). Zwei Patienten mit histologisch unklarer Tumorausbreitung nach Tumorexzision (Rx) wurden als HR- Patienten behandelt. In den Tabellen 1-7 werden die Tumor- und Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 1: Patient- und Tumorcharakteristika der Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)	Gesamt % (n)
Patienten-Anzahl	% (n)	44,1% (30)	30,9% (21)	25% (17)	100% (68)
Alter (Jahre)	Median	64,5	61	70	61
	Mittelwert	66,7	63,7	68,7	62,5
	Spanne	40-94	48-81	46-89	40-94
Geschlecht	männlich	45,1% (23)	31,4% (16)	23,5% (12)	100% (51)
	weiblich	41,2% (7)	29,4% (5)	29,4% (5)	100% (17)
Tumorlokalisation	OC ⁴	33,3% (10)	36,7% (11)	30,9% (9)	100% (30)
	ORO-HYP ⁵	58,6% (17)	17,2% (5)	24,1% (7)	100% (29)
	LA ⁶	33,3% (3)	55,6% (5)	11,1% (1)	100% (9)
T-Klassifikation	T1	61,5% (8)	30,8% (3)	7,7% (1)	100% (13)
	T2	45,7% (16)	22,9% (8)	31,4% (11)	100% (35)
	T3	25% (3)	50% (6)	25% (3)	100% (12)
	T4	37,5% (3)	37,5% (3)	25% (2)	100% (8)
Nodalstatus	N0	6,3% (1)	50% (8)	43,8% (7)	100% (16)
	N1	44,4% (8)	27,8% (5)	27,8% (5)	100% (18)
	N2a	66,7% (2)	0% (0)	33,3% (1)	100% (3)
	N2b	60,9% (14)	26,1% (6)	13% (3)	100% (23)
	N2c	50% (3)	33,3% (2)	16,7% (1)	100% (5)
	N3	100% (2)	0% (0)	0% (0)	100% (2)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko ⁴ Mundhöhlenkarzinome ⁵ Oro-, Hypopharynxkarzinome ⁶ Larynxkarzinome

Tabelle 2: Tumorlokalisation in den Risikogruppen (Gruppe A)

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)
Tumorlokalisation	OC ⁴	33,3% (10)	52,4% (11)	52,9% (9)
	ORO ⁵	56,7% (17)	23,8% (5)	41,2% (7)
	LA ⁶	10% (3)	23,8% (5)	5,9% (1)
Gesamt	% (n)	100% (30)	100% (21)	100% (17)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko ⁴ Mundhöhlenkarzinome ⁵ Oropharynxkarzinome ⁶ Larynxkarzinome

Tabelle 3: T-Klassifikation in den Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)
T-Klassifikation	T1	26,7% (8)	19% (3)	5,9% (1)
	T2	53,3% (16)	38,1% (8)	64,7% (11)
	T3	10% (3)	28,6% (6)	17,6% (3)
	T4	10% (3)	14,3% (3)	11,8% (2)
Gesamt	% (n)	100% (30)	100% (21)	100% (17)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko

Tabelle 4: Nodalstatus in den Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)
Nodalstatus	N0	3,3% (1)	38,1% (8)	41,2% (7)
	N1	26,7% (8)	23,8% (5)	29,4% (5)
	N2a	6,7% (2)	0% (0)	5,9% (1)
	N2b	46,7% (14)	28,6% (6)	17,6% (3)
	N2c	10% (3)	9,5% (2)	5,9% (1)
	N3	6,7% (2)	0% (0)	0% (0)
Gesamt	% (n)	100% (30)	100% (21)	100% (17)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko

Tabelle 5: Tumorstadien UICC in den Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)
Stadium UICC	I	0% (0)	4,8% (1)	0% (0)
	II	3,3% (1)	9,5% (2)	17,6% (3)
	III	23,3% (7)	38,1% (8)	47,1% (8)
	IVA	66,7% (20)	47,6% (10)	35,3% (6)
	IVB	6,7% (2)	0% (0)	0% (0)
Gesamt	% (n)	100% (30)	100% (21)	100% (17)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko

Tabelle 6: Tumorstadien UICC und Risikofaktoren der Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)	Gesamt % (n)
Patienten-Anzahl	% (n)	44,1% (30)	30,9% (21)	25% (17)	100% (68)
Stadium UICC	I	0% (0)	100% (1)	0% (0)	100% (1)
	II	16,7% (1)	33,3% (2)	50% (3)	100% (6)
	III	30,4% (7)	34,8% (8)	34,8% (8)	100% (23)
	IVA	55,6% (20)	27,8% (10)	16,7% (6)	100% (36)
	IVB	100% (2)	0% (0)	0% (0)	100% (2)
R-Status	R0	32,7% (16)	32,7% (16)	34,7% (17)	100% (49)
	Knapp R0 ⁴	28,6% (2)	71,4% (5)	0% (0)	100% (7)
	R1 ⁵	100% (12)	0% (0)	0% (0)	100% (12)
ECE-Status	ECE+ ⁶	100% (23)	0% (0)	0% (0)	100% (23)
Zwei Risiko-faktoren	R1 plus ECE+	100% (7) 23,3% (von HR)	0% (0) 0% (von IR)	0% (0) 0% (von NR)	100% (7)
HPV- Status	HPV+	63,6% (7)	27,3% (3)	9,1% (1)	100% (11)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko ⁴ mikroskopische Tumorreste >5mm<10mm von den Tumorrandschnitten ⁵ mikroskopische Tumorreste in den Tumorrandschnitten ⁶ nodale Metastase mit Kapseldurchbruch

Tabelle 7: „Close margin“ und mikroskopischer Tumornachweis in den Tumorrandschnitten der PatientInnen aller drei Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹ % (n)	IR ² % (n)	NR ³ % (n)
R-Status	R0	53,3% (16)	76,2% (16)	100% (17)
	Knapp R0 ⁴	6,7% (2)	23,8% (5)	0% (0)
	R1 ⁵	40% (12)	0% (0)	0% (0)
Gesamt	% (n)	100% (30)	100% (21)	100% (17)

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko ⁴ mikroskopische Tumorreste >5mm<10mm von den Tumorrandschnitten (close margin) ⁵ mikroskopische Tumorreste in den Tumorrandschnitten

Gruppe B

In dieser Gruppe wurden drei Frauen und vier Männer mit einem nachgewiesenen lokalen/lokoregionären Frührezidiv bei Beginn der Bestrahlung (REZ) deskriptiv ausgewertet. Alle Primärtumoren waren dem Stadium N2b-N3M0 bzw. dem Stadium UICC IVA zugeordnet worden. Bei einem Patienten war bei histologisch angegebenem Tx- Status keine genauere Zuordnung des Tumorstadiums möglich. Bei sechs von sieben PatientInnen bestanden sowohl eine nodale Metastasierung mit Kapseldurchbruch (ECE+) als auch mikroskopische Tumorreste in einem Abstand von weniger als fünf Millimetern von den Tumorrandschnitten (R1 oder knapp R0). Beim einzigen Larynxkarzinom in dieser Gruppe wurde eine Mittellinienüberschreitung mit einem bilateralem ECE+- und R1-Status beschrieben. Bei vier untersuchten PatientInnen wurde keine HPV-Assoziation nachgewiesen.

Tabelle 8: Tumorcharakteristika der PatientInnen mit Frührezidiv (Gruppe B).

	Alter	m ¹ /w ²	Lokali- sation	T	N	Stadien UICC	ECE+	R+	HPV
Pat. A	58	m	ORO	T3	N2b	IVA	ja ⁷	ja ⁸	negativ
Pat. B	56	w	LA ⁶	T4	N2c	IVA	ja	ja	keine Daten
Pat. C	59	w	HYP ⁵	T2	N3	IVB	ja	ja	keine Daten
Pat. D	85	w	OC ³	T4a	N2c	IVA	ja	nein	negativ
Pat. E	53	m	ORO ⁴	Tx	N3	IVA	ja	ja	keine Daten
Pat. F	73	m	OC	T2	N2b	IVA	ja	ja	negativ
Pat. G	67	m	HYP	T4a	N2b	IVA	ja	ja	negativ

¹ männlich ² weiblich ³ Mundhöhlenkarzinom ⁴ Oropharynxkarzinom ⁵ Hypopharynxkarzinom
⁶ Larynxkarzinom ⁷ nodale Metastase mit Kapseldurchbruch ⁸ R1 oder knapp R0

IV.2 Therapiecharakteristika

Gruppe A

IV.2.1 Operation

Alle PatientInnen erhielten eine primäre Tumorresektion mit uni- bzw. bilateraler Neck dissection. Bei zwei NR-Patienten und einem IR-Patienten im Stadium N2b erfolgte nur eine unilaterale Lymphknotenresektion aufgrund des erhöhten Operationsrisikos. Ein weiterer IR-Patient lehnte eine zweite Operation, die kontralaterale Neck dissection ab. Bei sieben HR-PatientInnen im Stadium N2b wurde ebenso keine bilaterale Neck dissection durchgeführt. Die Gründe dafür waren erschwerte Intubationsbedingungen und der fehlende radiologische Hinweis für eine kontralaterale nodale Metastase. Ein HR-Patient lehnte eine zweite Operation, die kontralaterale Neck dissection ab.

16 Patienten unterzogen sich einer Nachresektion des primär nicht im Gesunden resezierten Tumors. Davon ergab sich nur bei einem HR-Patient weiterhin eine R1-Situation.

Die PatientInnen wurden in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (n=32) bzw. in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Unfallkrankenhauses Berlin-Marzahn (n=25), in der HNO-Abteilung der Parkklinik Weißensee (n=8) und in der HNO-Abteilung des Vivantes Klinikums Friedrichshain (n=3) operiert.

Die Zeit zwischen der ersten und zweiten Operation zur Nachresektion bzw. bilateralen Neck dissection oder Revision bei Komplikationen betrug median 19 Tage. Bei drei Patienten musste eine dritte Operation durchgeführt werden, wodurch der Bestrahlungsbeginn um weitere zwei bzw. drei Wochen verzögert wurde.

Das Zeitintervall zwischen erster Operation und Beginn der Radiotherapie betrug median acht Wochen. Das Zeitintervall zwischen letzter Operation und Beginn der Radiatio lag median bei fünf Wochen. Vier PatientInnen aller drei Gruppen wurden neun bzw. 13 Wochen nach der letzten Operation bestrahlt. Es wurden keine statistisch signifikanten Abweichungen in Bezug auf Zeitintervall, Zahl der entfernten Lymphknoten oder Art Operation in allen drei Gruppen festgestellt.

IV.2.2 Chemotherapie

25/68 PatientInnen, davon ein Patient aus der NR- und eine Patientin aus der IR-Gruppe, erhielten eine simultane Chemotherapie. Über 90% dieser PatientInnen wurden der HR-Gruppe zugeordnet, damit ergab sich eine statistisch signifikante Abweichung im Vergleich zu den weiteren zwei Gruppen ($p= 0,001$). Die Mehrzahl

wurde mit 20mg/m^2 KOF Cisplatin am Tag 1-5 und 600mg/m^2 5FU als Dauerinfusion am Tag 1-5 in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie behandelt. Bei zwei Patienten wurde anstatt des Standard-Chemotherapieschemas 10 mg/m^2 KOF Mitomycin (MMC) am ersten Tag in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie. Bei einem HR-Patienten wurde die Chemotherapie mit 10 mg/m^2 KOF MMC und $5 \times 600\text{ mg/m}^2$ 5-FU als Dauerinfusion nach einer Woche aufgrund von Komplikationen abgebrochen. 20% der HR-PatientInnen erhielten aufgrund der Komorbidität und des Alters keine simultane Chemotherapie.

IV.2.3 Radiotherapie

Hochrisiko-Gruppe

Die mediane Gesamtdosis im Zielvolumen erster Ordnung (ZV1) betrug 63,9 Gy (Spanne: 60 bis 67 Gy). Alle HR-PatientInnen erhielten eine mediane Strahlendosis von 54 Gy im Zielvolumen dritter Ordnung (ZV3). Sieben PatientInnen erhielten eine mediane Dosis von 60 Gy im Zielvolumen zweiter Ordnung (ZV2). Über die Hälfte der HR-PatientInnen erhielt einen simultanen integrierten Boost (SIB) sowohl am postoperativen Tumorbett als auch im Bereich der Lymphknotenmetastasen.

Patientengruppe mit intermediärem Rezidivrisiko

Die Gesamtdosis betrug median 60 Gy (Spanne: 55,8 bis 63,9 Gy) im ZV1 und 54 Gy (Spanne: 50-54 Gy) im ZV2. Ein Drittel dieser Gruppe erhielt eine SIB-Aufsättigung im Bereich des postoperativen Tumorbettes aufgrund einer schlechten Differenzierung des Primärtumors oder/und im Bereich der Lymphabflusswege (LAW) aufgrund ausgeprägter Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch bzw. eines pN2b-Status ohne kontralaterale Neck dissection.

Patientengruppe mit einem niedrigen Rezidivrisiko

Bei der Mehrzahl der NR-PatientInnen wurde eine Gesamtdosis (GD) von 54 Gy appliziert. Nur zwei Patienten dieser Gruppe mit einem Zungenrand- bzw. Zungengrundkarzinom wurden mit einer GD von 60 Gy im ZV1 und einer simultanen Dosisaufsättigung (SIB) im Bereich der kontralateralen Lymphknotenmetastase behandelt. Bei einer Patientin wurde die Radiotherapie aufgrund des Alters und der Komorbidität bis zu einer Gesamtdosis von 46 Gy im ZV1 abgebrochen. Bei fast 35% der NR-PatientInnen erfolgte eine unilaterale Bestrahlung der LAW, damit fand sich

eine statistisch signifikante Differenz ($p= 0,02$) im Vergleich zu den weiteren zwei Gruppen, die meistens eine bilatarele Bestrahlung erhielten.

Dauer der Therapie

Die Dauer der Strahlentherapie betrug median 43 Tage (Spanne 32-50 Tage). Es ergab sich keine statistisch signifikante Abweichung in den drei Gruppen.

Parotisschonung: bei über 90% des Gesamtkollektivs wurde mindestens eine Glandula parotis geschont. Der Medianwert der Strahlendosis an den geschonten Glandulae parotides betrug 19 Gy (maximal 26 Gy). Bei sechs Patienten war keine Parotisschonung möglich. Die Unterschiede innerhalb der Risikogruppen der Gruppe A liegen im Zufallsbereich.

Tabelle 9: Strahlendosis, Dauer der Therapie und Zeitintervalle in den Risikogruppen (Gruppe A)

Kategorie		HR	IR	NR	Gesamt
		Median (Spanne)	Median (Spanne)	Median (Spanne)	Median (Spanne)
IMRT+VMAT	ZV1 ² (Gy) mediane Gesamtdosis (Spanne)	63,9 (60-67)	60 (56-64)	54 (46-60)	60 (46-67)
	ZV2 ³ (Gy) mediane Gesamtdosis (Spanne)	60 (60-60)	54 (50-54)	54 (54-56)	60 (50-60)
	ZV3 ⁴ (Gy) mediane Gesamtdosis (Spanne)	54 (54-54)	entfällt	entfällt	54 (54-54)
RT ¹ -Dauer	Median in Tagen (Spanne)	44 (38-48)	42 (36-50)	43 (32-45)	43 (32-50)
Zeitintervall 1.Op ⁵ - 1.RT	Median in Wochen (Spanne)	7 (4-11)	7 (4-14)	8 (5-10)	7 (4-14)
Zeitintervall letzte Op-RT	Median in Wochen (Spanne)	5 (3-9)	6 (2-13)	6 (5-13)	6 (2-13)

¹ Radiotherapie ² klinisches Zielvolumen erster Ordnung ³ klinisches Zielvolumen zweiter Ordnung ⁴ klinisches Zielvolumen dritter Ordnung ⁵ Operation

Tabelle 10: Art der Operation und Chemotherapie in den Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹	IR ²	NR ³	p-Wert
		30 Pat. (100%)	21 Pat. (100%)	17 Pat. (100%)	
Operation	Neck dissection unilateral	10 (33% der HR)	7 (33% der IR)	8 (47% der NR)	0,597
	Neck dissection bilateral	20 (67%)	14 (67%)	9 (53%)	
	Nachresektion	8 (27% der HR)	3 (14% der IR)	4 (24% der NR)	
	Zahl entfernte LK Median (Spanne)	25 (5-54)	26 (3-66)	22 (9-53)	
Chemotherapie	keine	6 (20% der HR)	20 (95% der IR)	16 (94% der NR)	0,001
	Radiochemotherapie	23 (77% der HR)	1 (5% der IR)	1 (6% der NR)	
	abgebrochen	1 (3% der HR)	0	0	

¹ Hochrisiko ² intermediäres Rezidivrisiko ³ niedriges Rezidivrisiko

Tabelle 11: Bestrahlungsvolumen der Lymphabflusswege, simultan integrierter Boost und Parotisschonung in den Risikogruppen (Gruppe A).

Kategorie		HR ¹	IR ²	NR ³	p-Wert
		30 Pat. (100%)	21 Pat. (100%)	17 Pat. (100%)	
SIB ⁵	ja	28 (93,3% der HR)	17 (81% der IR)	3 (17,6% der NR)	0,0
Radiotherapie LAW ⁴	bilateral	28 (93,3%)	19 (90,5%)	10 (58,8%)	
	unilateral	2 (6,7%)	1 (4,8%)	6 (35,3%)	0,02
	keine	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (5,9%)	
Parotisschonung	keine	2 (6,7%)	2 (9,5%)	2 (11,8%)	0,906
	eine	23 (76,7%)	14 (66,7%)	11 (64,7%)	
	beide	5 (16,7%)	5 (23,8%)	4 (23,5%)	

¹ PatientInnen mit Hochrisiko ² PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko ³ PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko ⁴ Lymphabflusswege ⁵ simultan integrierter Boost

Gruppe B

Nur ein Patient dieser Gruppe erhielt eine Nachresektion des Primärtumors bei R1-Status. Postoperativ wurde ein „close margin“ am lateralen und kaudalen Resektionsrand des Primärtumors festgestellt. Die Mehrzahl unterzog sich einer bilateralen Neck dissection. Fünf von sieben PatientInnen wurden mit einer kurativen Radiochemotherapie behandelt, drei davon mit 20mg/m² KOF Cisplatin und 600mg/m² 5FU in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie. Ein Patient erhielt 10 mg/m² KOF MMC in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie und bei einem Patienten wurde zusätzlich zur MMC noch 5 x 600 mg/m² 5-FU als Dauerinfusion in der ersten und fünften Therapiewoche verabreicht. Die Zeit zwischen letzter Operation und Beginn der Bestrahlung betrug median 5 Wochen. Die Überlebenszeiten lagen zwischen zwei und 29 Monaten nach Therapieabschluss. Fünf PatientInnen verstarben infolge ihres Tumorleidens. Nur ein Patient blieb anhaltend tumorfrei bis zur letzten dokumentierten Nachuntersuchung zwei Jahre nach Therapieabschluss. Bei einer Patientin konnte kein Todesereignis eruiert werden.

Tabelle 12: Therapiecharakteristika und Überlebenszeit (in Monaten) der PatientInnen der Gruppe B.

	Nachre- sektion	Neck dissection	Chemo- therapie	Zeit von Op bis RT ³ (Wochen)	Überlebens- zeit ⁴ (Monate)	Tod
Pat. A	nein	bilateral ²	ja	6	29	nein
Pat. B	nein	bilateral	ja	6	18	ja
Pat. C	nein	bilateral	nein	5	2	ja
Pat. D	nein	bilateral	nein	4	13	keine Daten
Pat. E	nein	bilateral	ja	5	19	ja
Pat. F	ja	unilateral ¹	ja	6	4	ja
Pat. G	nein	unilateral	ja	5	8	ja

¹unilaterale Neck dissection ²bilaterale Neck dissection ³Überlebenszeit von letzter Radiatio bis letzter Untersuchung bzw. Todesereignis in Monaten ⁴Zeitintervall von der letzten Operation bis zum Bestrahlungsbeginn in Wochen

IV.3 Nachbeobachtungszeit- Todesereignisse- Gesamtüberleben

Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit betrug median 34 Monate (Spanne: 11- 57 Monate). Zwei Patienten stellten sich nicht regelmäßig zur Nachsorgeuntersuchung vor, so dass keine

Daten zur Auswertung erhoben werden konnten. Diese Patienten wurden als „lost to follow-up“ bezeichnet und daher nicht in den Überlebenskurven berücksichtigt.

Todesereignisse

Insgesamt wurden 14 Todesfälle dokumentiert, davon starben zehn PatientInnen infolge ihres Tumorleidens. Ein Patient starb an gastrointestinaler Blutung und Multiorganversagen und eine Patientin an Herzleiden. Bei zwei PatientInnen konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

Gesamtüberleben

Ein Überblick über das Gesamtüberleben ein, zwei und drei Jahre nach Therapieabschluss je Risikogruppe ist in Tabelle 13 zu sehen. Diese Werte wurden nach Kaplan-Meier (siehe Abbildung 4) berechnet. Es zeigten sich zwischen den Risikogruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben. Nach Log-Rank-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Geschlecht ($p= 0,562$) oder Lokalisation des Primärtumors ($p= 0,091$) gezeigt werden.

Tabelle 13: Gesamtüberleben innerhalb der Risikogruppen (Gruppe A).

Gruppen	1-Jahres Überleben %	2-Jahres Überleben %	3-Jahres Überleben %
HR¹	90%	86%	78%
IR²	100%	89%	83%
NR³	94%	94%	86%
Gesamt	94%	89%	81%

¹ PatientInnen mit Hochrisiko ² PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko

³ PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko

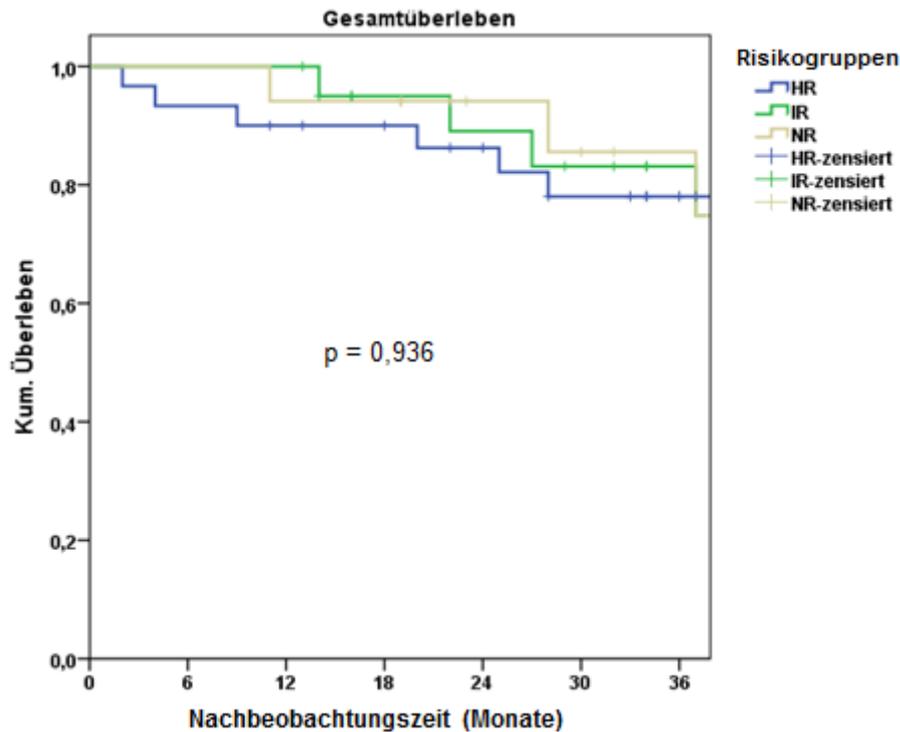


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier je Risikogruppe.

Überlebenswahrscheinlichkeit (Y-Achse) unter der Risikogruppen (HR= Hochrisikogruppe, IR= Patientengruppe mit intermediärem Risiko, NR= Patientengruppe mit niedrigem Rezidivrisiko). Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Das 3-Jahres-Überleben der HR-, IR- und NR-Gruppe betrug 78%, 83% und 86%. Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander nicht signifikant ($p = 0,936$).

Nach Log-Rank-Test zeigten sich keine statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in Bezug auf das Geschlecht ($p = 0,35$), die Tumorlokalisierung ($p = 0,09$), das UICC Stadium ($p = 0,21$) und die Risikofaktoren R1 und ECE+ ($p = 0,76$).

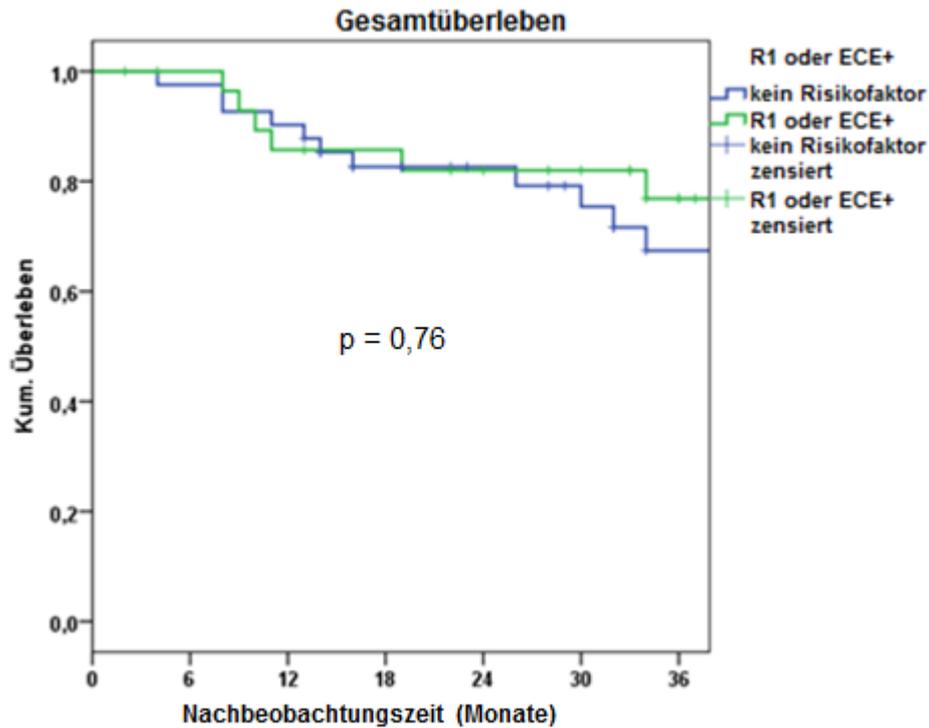


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier mit und ohne Risikofaktor.

Überlebenswahrscheinlichkeit (Y-Achse) mit einem Risikofaktor (R1= mikroskopischer Tumornachweis an den Randschnitten, ECE+ = nodale Metastasen mit Kapselüberschreitung). Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander nicht signifikant ($p = 0,76$)

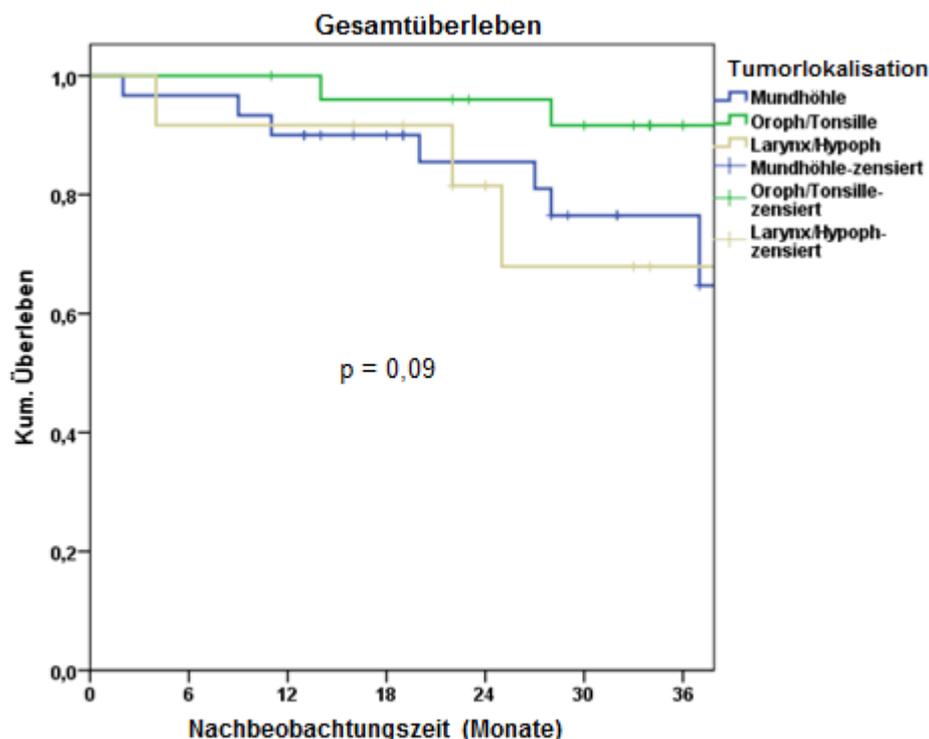


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors.

Überlebenswahrscheinlichkeit (Y-Achse) bei PatientInnen mit einem Mundhöhlenkarzinom, Oropharynx- oder Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom. Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander nicht signifikant ($p = 0,09$)

IV.4 Lokale und lokoregionäre Rezidive

Gruppe A

IV. 4.1 Tumorcharakteristika und Therapiemerkmale der PatientInnen mit einem lokalen/lokoregionären Rezidiv

11 PatientInnen in der Gruppe A (16% des Gesamtkollektivs der Gruppe A) entwickelten ein lokales bzw. ein lokoregionäres Rezidiv. In der Mehrzahl der Lokalrezidive wurde der Primärtumor dem Stadium T2 und über die Hälfte dem Stadium N2b zugeordnet. Erwartungsgemäß traten die meisten Rezidive bei PatientInnen im Stadium UICC IV auf. Von den 11 untersuchten Rezidiv-PatientInnen waren fünf in der HR-Gruppe, vier in der IR-Gruppe und zwei PatientInnen in der NR-Gruppe. Somit entwickelten fast 17 % der HR-PatientInnen, 19 % der IR-PatientInnen und fast 12 % der NR PatientInnen ein Lokal- bzw. lokoregionäres Rezidiv. Die Rezidivrate wurde in

nach Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant vom Geschlecht ($p= 0,342$), T- ($p= 0,399$) und N-Status ($p= 0,498$) des Primärtumors, UICC-Stadium ($p= 0,613$), HPV-Status ($p= 0,281$) oder von der Risikogruppe ($p= 0,828$) beeinflusst. Nach Exaktem Test nach Fischer ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und den Risikofaktoren ECE+ und/oder R1 ($p= 0,747$). In der Tabelle 14-15 werden die Tumorcharakteristika und die Risikofaktoren bei den Rezidivpatienten dargestellt.

Tabelle 14: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zu den Tumorcharakteristika des Primärtumors (Gruppe A)

Kategorie		Rezidivfrei	LR/LRR ¹	Gesamt	p-Wert
		PatientInnen n (%)	PatientInnen n (%)	PatientInnen n (%)	
Geschlecht	männlich	44 (86,3%)	7 (13,7%)	51 (100%)	0,342
	weiblich	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)	
Risikogruppe	Hochrisiko	25 (83,7%)	5 (16,7%)	30 (100%)	0,828
	Intermediäres Risiko	17 (81%)	4 (19%)	21 (100%)	
	Niedriges Risiko	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17 (100%)	
Tumor-Lokalisation	Mundhöhle	22 (73,3%)	8 (27,7%)	30 (100%)	0,069
	Oropharynx	25 (96,2%)	1 (3,8%)	26 (100%)	
	Larynx/Hypopharynx	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100%)	
Primärtumor	T1	13 (100%)	0	13 (100%)	0,399
	T2	27 (47,4%)	8 (72,7%)	35 (100%)	
	T3	10 (83,3%)	2 (18,2%)	12 (100%)	
	T4	5 (8,8%)	1 (9,1%)	6 (100%)	
	T4a	2 (3,5%)	0	2 (100%)	
Nodalstatus	N0	15 (26,3%)	1 (9,1%)	16 (100%)	0,498
	N1	16 (28,1%)	2 (18,2%)	18 (100%)	
	N2a	2 (3,5%)	1 (9,1%)	3 (100%)	
	N2b	18 (31,6%)	5 (45,5%)	23 (100%)	
	N2c	5 (8,8%)	1 (9,1%)	6 (100%)	
	N3	1 (1,8%)	1 (9,1%)	2 (100%)	
Stadium nach UICC	I	1 (100%)	0	1 (100%)	0,613
	II	5 (8,8%)	1 (9,1%)	6 (100%)	
	III	21 (36,8%)	2 (18,2%)	23 (100%)	
	IV	30 (52,6%)	8 (72,7%)	38 (100%)	

¹ lokales/lokoregionäres Rezidiv

Tabelle 15: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zu den Risikofaktoren (Gruppe A).

Kategorie		Rezidivfrei	LR/LRR ⁴	Gesamt	p-Wert
		PatientInnen n (%)	PatientInnen n (%)	PatientInnen n (%)	
HPV ³ -Nachweis	positiv	11 (100%)	0	11(100%)	0,281
	negativ	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)	
	keine Daten	33 (80,5%)	8 (19,5%)	41 (100%)	
Risikofaktoren	R1 ¹ und/oder ECE+ ²	25 (86,2%)	4 (13,8%)	29 (100%)	0,747
	Keine	32 (82,1%)	7 (17,9%)	39 (100%)	

¹ mikroskopischer Tumornachweis an den Randschnitten ² nodale Metastasen mit Kapseldurchbruch

³ humaner Papilloma-Virus ⁴ lokales/lokoregionäres Rezidiv

Es konnte kein signifikantes Korrelat ($p = 0,07$) zwischen Lokalisation des Primärtumors und das Auftreten eines Lokalrezidivs nachgewiesen werden. Wie man in Abbildung 7 sieht, gibt es bei den Mundhöhlenkarzinomen einen hohen Prozentsatz von Rezidiven der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

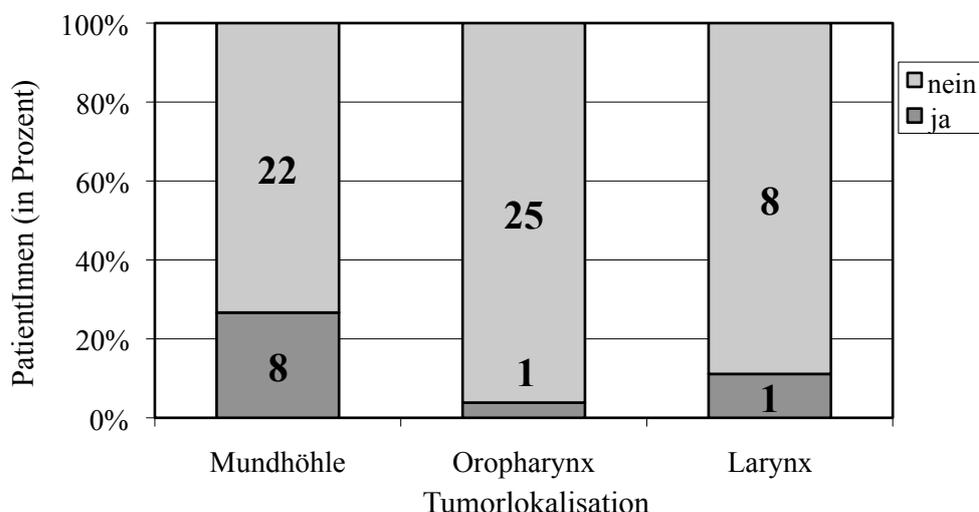


Abbildung 7: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs (wird mit „ja“ bezeichnet) in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors.

Fast 27% der Mundhöhlenkarzinome, 4% der Oropharynxkarzinome und 11% der Larynxkarzinome entwickelten ein lokales/lokoregionäres Rezidiv. Das einzige Hypopharynxkarzinom wird hier nicht dargestellt.

Die unilaterale gegenüber der bilateralen Bestrahlung der Lymphabflusswege ($p= 0,73$) oder der Verzicht auf eine SIB-Applikation gegenüber appliziertem SIB ($p= 0,58$) korrelierten nicht signifikant mit einer Rezidivhäufigkeit. Nach Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Einfluss der kontralateralen Parotisschonung ($p= 0,49$) oder des Verzichts auf eine Chemotherapie ($p= 0,68$) auf das Auftreten eines Rezidivs. In der Tabelle 16 wird die Rezidivhäufigkeit in Bezug auf die Therapiecharakteristika dargestellt.

Tabelle 16: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zur Parotisschonung, Dauer der Radiotherapie, Art der Bestrahlung der Lymphabflusswege, Chemotherapie und zum simultan integrierten Boost (Gruppe A)

Kategorie		Rezidivfrei	LR/LRR ¹
		PatientInnen n (%)	PatientInnen n (%)
Parotisschonung	keine	4 (66,7%)	2 (33,3%)
	einseitig	41 (85,4%)	7 (14,6)
	beidseitig	12 (85,7%)	2 (14,3%)
Dauer der Radiotherapie	Median in Tagen (Spanne)	43 (32-48)	43 (38-50)
Simultan integrierter Boost	nein	16 (80%)	4 (20%)
	ja	41 (85,4%)	7 (14,6%)
Radiatio der Lymphabflusswege	bilateral	48 (84,2%)	9 (15,8%)
	unilateral	7 (77,8%)	2 (22,2%)
	keine	2 (100%)	0
Chemotherapie	keine	34 (81%)	8 (19%)
	ja	22 (88%)	3 (12%)

¹ lokales/lokoregionäres Rezidiv

IV. 4.2 Überlebenszeiten der PatientInnen mit einem lokalen/lokoregionären Rezidiv

Das mediane Überleben der PatientInnen mit einem lokalen bzw. lokoregionären Rezidiv betrug 28 Monate (95% KI: 25,2- 30,8 Monaten). Das 2-Jahres-Überleben für diese PatientInnen lag bei 70%. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich nach Log-Rank-Test eine statistisch signifikante Abweichung zwischen Rezidivpatienten und PatientInnen ohne Lokalrezidiv ($p< 0,01$).

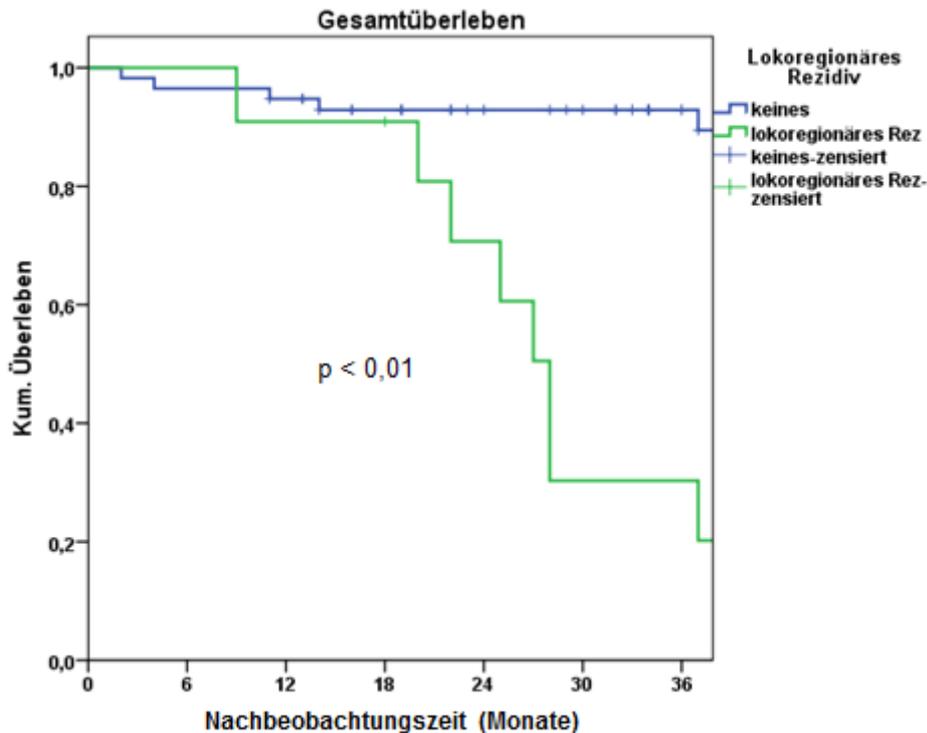


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier der PatientInnen mit und ohne lokalem/lokoregionärem Rezidiv.

Überlebenswahrscheinlichkeit (Y-Achse) bei PatientInnen mit einem lokalen/lokoregionären Rezidiv in Relation zu rezidivfreien PatientInnen. Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander signifikant ($p < 0,01$). Für die RezidivpatientInnen beträgt das 3-Jahres-Überleben 30% und für die rezidivfreie PatientInnen über 92%.

IV.4.3 Analyse der lokalen/lokoregionären Rezidive

Gruppe A

Bei einer Patientin war keine genaue Auswertung möglich aufgrund des fehlenden MRT-Befundes. Fünf der verbliebenen PatientInnen entwickelten ein Rezidiv im Bereich des postoperativen Tumorbettes (LR) und drei im Bereich der nodalen Metastasierung (RR), zwei davon waren im Bereich der Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch lokalisiert. Bei zwei Patienten trat das Rezidiv sowohl im Bereich des postoperativen Tumorbettes als auch in den Lymphabflusswegen (LRR) auf.

8/10 Rezidiven lokalisierten sich „in field“. Bei einer Patientin wurde fast 70% des Tumolvolumens innerhalb der 95%-Isodose des PTV1 gemessen und das Rezidiv damit als „marginal“ bewertet. Es ergab sich nur ein „out of field“ Rezidiv.

1. Rezidiv-Patient: im ersten Rezidivfall handelte es sich um ein fortgeschrittenes OC im Stadium pT2N3M0 bzw. UICC IVA. Der Primärtumor war im Bereich der Zungenspitze rechtsseitig sowie am Mundboden beidseitig lokalisiert. Die Lymphknotenmetastasen mit Kapselüberschreitung lagen im Level Ia, IIb und III rechts. Der Patient unterzog sich einer Tumorresektion mit einer selektiven bilateralen Neck dissection. Vier Wochen postoperativ erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit $20\text{mg}/\text{m}^2$ KOF Cisplatin und $600\text{mg}/\text{m}^2$ 5-Fluorouracil (5FU) in der ersten und fünften Woche zur Radiotherapie. Das postoperative Tumorbett und die Level Ia, IIb, IV, V rechts und Ia, IIa, III und teilweise IV links (PTV2) wurden mit einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt. Im Bereich der Lymphknotenmetastase im Level Ia, IIb und III rechts (PTV1) wurden 63,9 Gy mit SIB appliziert. 19 Monaten nach Therapieabschluss trat ein ausgedehntes Lymphknotenrezidiv in den Level II-IV auf, das sich von der Wange bis zum Larynx rechtseitig mit Beteiligung der Thoraxapertur ausdehnte. Über 95% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Zum gleichen Zeitpunkt wurden pulmonale, axilläre, mediastinale und ossäre Metastasen diagnostiziert. Der Patient verstarb ein Monat nach Erstdiagnose des regionären Rezidivs infolge seines fortgeschrittenen Tumorleidens.

2. Rezidiv-Patient: in diesem Fall war der Primärtumor an der rechten Zunge mit Ausdehnung bis zum rechten Zungengrund gelegen. Aufgrund des UICC Stadiums IVA bzw. pT3N2bM0 wurde der Patient der IR-Gruppe zugeordnet. Es erfolgte eine operative Tumorentfernung sowie eine selektive Neck dissection von zehn Lymphknoten rechts und eine suprahyoidale Resektion von 12 Lymphknoten links mit anschließender adjuvanter IMRT, die in der fünften postoperativen Woche begann. Im Bereich des postoperativen Tumorbettes und der retropharyngealen Lymphknoten und in den Level Ia, Ib, II, III, IV ipsilateral bzw. Ib, III und teilweise IV kontralateral (PTV1) wurde eine Gesamtdosis von 56 Gy ohne SIB appliziert. Die linke Glandula parotis wurde mit einer mittleren Dosis von 26 Gy geschont. Die Radiotherapie wurde innerhalb von 50 Tagen abgeschlossen. 26 Monate nach Therapieabschluss wurde ein LR im Bereich des Zungenrandes beidseitig mit Ausdehnung bis zum weichen Gaumen rechts diagnostiziert. Über 95% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Es konnte von den vorhandenen Daten nicht eruiert werden ob der Patient metachrone Fernmetastasen entwickelte. Er verstarb infolge seines Tumorleidens 37 Monaten nach Therapieabschluss bzw. 11 Monaten nach Erstdiagnose des Rezidivs.

3. Rezidiv-Patientin: die 80-jährige Patientin mit einem Zungenbodenkarzinom rechtsseitig und einer ipsilateralen nodalen Metastasierung ohne Kapseldurchbruch (pT2N2aM0) unterzog sich einer Tumorexzision mit ipsilateraler Neck dissection von insgesamt 11 Lymphknoten rechts. 35 Tage postoperativ erfolgte eine zweite Operation zur Tumornachresektion, um eine R0-Situation zu erreichen. Immunhistologisch bestand ein positiver HPV-Nachweis. Die Patientin erhielt fast fünf Wochen nach der letzten Operation eine adjuvante IMRT ohne SIB mit einer Gesamtdosis von 54 Gy im Bereich des postoperativen Tumorbettes und auf die Level Ib,II,III und retropharyngeal rechts (PTV1) mit einer kontralateralen Parotisschonung. Die Therapie wurde in 43 Tagen abgeschlossen. 16 Monate nach Therapieabschluss wurde ein lokales Rezidiv im Bereich des Zungengrundes rechts mit Mittellinienüberschreitung und Ausdehnung bis zum Os hyoideum diagnostiziert. Über 95% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Die Patientin verstarb 28 Monate nach Therapieabschluss. Die genaue Todesursache war nicht eruierbar.

4. Rezidiv-Patient: beim 72-jährigen Patienten handelte es sich um einen Oberkieferkarzinom mit Beteiligung des linken weichen und harten Gaumens mit einer ipsilateralen nodalen Metastasierung in vier von 28 Lymphknoten (pT3N2bM0). Die Therapie inkludierte eine Tumorsektion mit einer ipsilateralen, selektiven Neck dissection und eine adjuvante IMRT ohne SIB. Der Radiotherapiebeginn wurde aufgrund postoperativer Komplikationen und des reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten auf acht Wochen postoperativ verzögert. Aufgrund des erhöhten Operationsrisikos wurde auf eine kontralaterale Neck dissection verzichtet. Die Gesamtstrahlendosis im Bereich des postoperativen Tumorbettes und der Level Ib und IIa links (PTV1) betrug 60 Gy. Im Bereich der retropharyngealen Lymphknoten rechts und links und in den Level II, III rechts und IIb, III, IV, V links (PTV2) wurde eine Gesamtdosis von 54 Gy in Einzelfractionen von 1,8 Gy appliziert. Die Therapie wurde innerhalb von 43 Tagen abgeschlossen. Es wurde nur die kontralaterale Glandula parotis mit einer mittleren Dosis von 20 Gy geschont. Knapp acht Monaten nach Therapieabschluss trat ein Lymphknotenrezidiv submandibulär und im Level II links auf. Über 95% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Der Patient erhielt eine palliative Chemotherapie mit Cetuximab/Cisplatin/5-FU, welche gut vertragen wurde. 20 Monaten nach Beenden der IMRT wurden cutane Fernmetastasen diagnostiziert, die palliativ-chemotherapeutisch behandelt wurden. Der Patient verstarb

infolge seines Tumorleidens 27 Monate nach IMRT-Abschluss bzw. sieben Monate nach Erstdiagnose des Lymphknotenrezidivs.

5. Rezidiv-Patient: beim 63-jährigen Patienten wurde ein Mundbodenkarzinom rechts ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen (pT2N0M0) diagnostiziert. Es erfolgte eine Tumorresektion mit einer Mundbodenrekonstruktion sowie eine selektive, bilaterale Neck dissection von insgesamt 31 ipsilateralen und 23 kontralateralen Lymphknoten. Bei histologisch nachgewiesenen Tumorresten im Bereich des Zungengrundes rechtsseitig mit einer Veneninfiltration erfolgte fast acht Wochen postoperativ eine adjuvante Chemoradiotherapie mit 20mg/m² KOF Cisplatin und 600mg/m² 5-Fluorouracil (5FU) in der ersten und fünften Woche zur simultanen IMRT mit SIB in einer Gesamtdosis von 63,9 Gy auf dem postoperativen Tumorbett (PTV1) bzw. 54 Gy in den Level Ia, Ib, IIa rechts und Ib, IIa links (PTV2). Die Therapie wurde innerhalb von 42 Tagen abgeschlossen. 10 Monate nach Therapieabschluss trat ein Lokalrezidiv im Bereich des ehemaligen Tumorbettes auf. 99% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Zwei Monate später wurden Fernmetastasen diagnostiziert. Die genaue Lokalisation und die Art der Therapie konnten nicht eruiert werden. Der Patient verstarb knapp 28 Monate nach IMRT-Abschluss infolge seines Tumorleidens.

6. Rezidiv-Patient: beim 61-jährigen Patienten wurde ein Zungenrandkarzinom linksseitig mit einer kontralateralen nodalen Metastase ohne ECE im Stadium pT2N1M0 bzw. UICC III diagnostiziert. Der Patient unterzog sich einer Tumorresektion mit einer bilateralen selektiven Neck dissection. Sechs Wochen postoperativ erfolgte eine adjuvante IMRT in einem Zeitraum von 43 Tagen. Im Bereich des postoperativen Tumorbettes und auf dem ipsi- und kontralateralen Level Ib wurde eine Gesamtdosis von 60 Gy (PTV1) appliziert. Die Level I, II und III beidseits wurden mit einer Gesamtdosis von 54 Gy mit SIB (PTV2) bestrahlt. Eine Parotisschonung war nicht möglich. 34 Monaten nach Therapieabschluss wurde ein nodales Rezidiv im Level II linksseitig diagnostiziert. Über 95% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Der Patient überlebte insgesamt 49 Monaten nach Abschluss der Therapie. Die Todesursache war nicht eruierbar.

7. Rezidiv-Patientin: die 69-jährige Patientin mit einem Oberkieferkarzinom rechtsseitig im Stadium pT4pN2bM0 bzw. UICC IV unterzog sich einer Tumorresektion mit Oberkieferrekonstruktion sowie eine Neck dissection von 20 Lymphknoten rechtsseitig und vier Lymphknoten linksseitig. Bei initialem R1-Status erfolgte eine Nachresektion, somit wurde eine R0-Situation erreicht. Histopathologisch wurden vier

nodalen Metastasen ipsilateral, davon eine Metastase mit ausgeprägter Kapselüberschreitung im Level Ib/II nachgewiesen. Fünf Wochen nach der zweiten Operation erfolgte eine VMAT mit SIB in einer Gesamtdosis von 54 Gy im Bereich des ehemaligen Tumorbettes sowie auf die Level Ib, II, III, IV, V rechtsseitig und II, III, IV und V linksseitig (PTV2). Im Bereich der Kapselüberschreitung im Level Ib/II rechts wurde eine Gesamtdosis von 63,9 Gy (PTV1) appliziert. Die adjuvante Radiotherapie wurde innerhalb von 44 Tagen abgeschlossen. Fast 11 Monate nach Beenden der Therapie wurde ein Lymphknotenrezidiv links submandibulär (Level II) diagnostiziert. Unter 20% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV2. Bei fehlenden Fernmetastasen erfolgte eine erneute adjuvante Radiotherapie. Die Patientin war zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 18 Monate nach Therapieabschluss rezidivfrei.

8. Rezidiv-Patient: der 72-jährige Patient mit einem linksseitigen Larynxkarzinom und einer bilateralen nodalen Metastasierung ohne Kapselüberschreitung (pT2N2cM0) erhielt eine Tumorexzision mit bilateraler radikaler Neck dissection. Fünf Wochen postoperativ erfolgte eine adjuvante IMRT ohne SIB mit einer Gesamtdosis von 56 Gy im Bereich des postoperativen Tumorbettes und in den Level II, III und IV rechts (PTV2). Die Gesamtdosis des PTV1 in den Level II, III und IV links betrug 60 Gy. Die Therapie wurde innerhalb von 38 Tagen abgeschlossen. 13 Monate nach Therapieabschluss wurde ein lokales Rezidiv in der Primärtumorregion mit einer Ausbreitung in den Sinus piriformis und den ipsilateralen supraglottischen Larynx diagnostiziert. Im Bereich des kontralateralen Larynx trat zum gleichen Zeitpunkt ein Zweittumor auf. Über 95% des Rezidivvolumens und des Zweittumors lagen innerhalb der 95%-Isodose des PTV1 bzw. des PTV2. Es erfolgte eine Laryngektomie und bei Tumorprogression eine Ösophagektomie. Vier Monate nach der letzten Operation wurden pulmonale Metastasen rechtsseitig sowie Hirnmetastasen festgestellt. Der Patient überlebte insgesamt 22 Monate nach Beenden der adjuvanten IMRT und er verstarb infolge seines Tumorleidens.

9. Rezidiv-Patient: der 53-jährige Patient erhielt bei Mundbodenkarzinom rechtsseitig im Stadium pT2N2bM0 bzw. UICC IV eine operative Tumoresektion mit einer selektiven Neck dissection von drei Regionen (29 Lymphknoten) rechtsseitig und eine suprahyoidale Lymphknotenresektion (fünf Lymphknoten) linksseitig. Bei zwei ipsilateralen nodalen Metastasen ohne Kapselüberschreitung sowie „close margin“ in der vorderen Abtragungsebene des resezierten Primärtumors erfolgte fünf Wochen

postoperativ eine adjuvante IMRT, die innerhalb von 44 Tagen abgeschlossen wurde. Im Bereich des postoperativen Tumorbettes wurde eine Gesamtdosis von 60 Gy (PTV1) appliziert. Die Level Ia, Ib, II, III und IV rechts und Ib, II und III links wurden mit einer Gesamtdosis von 54 Gy (PTV2) bestrahlt. Dabei konnten beide Glandulae parotides mit einer mittleren Dosis von < 26 Gy geschont werden. 14 Monate nach Therapieabschluss wurde ein Lokalrezidiv im Bereich des vorderen Mundbodens diagnostiziert. 99% des Rezidivvolumens lag innerhalb der 95%-Isodose des PTV1. Im Rahmen der Staging-Diagnostik wurden zum gleichen Zeitpunkt pulmonalen Fernmetastasen nachgewiesen. Daraufhin wurden zwei Zyklen mit Cisplatin/Cetuximab bzw. nur Cetuximab verabreicht. Bis zur letzten Datenerhebung bzw. über drei Jahren nach Erstdiagnose des Lokalrezidivs war der Patient noch im Leben.

10. Rezidiv-Patientin: bei der 59-jährigen Patientin wurde ein Hypopharynxkarzinom rechts im Stadium pT2N1M0 bzw. Stadium UICC III diagnostiziert. Es erfolgte eine Tumorsektion mit einer selektiven, funktionellen Neck dissection von drei Regionen (insgesamt neun Lymphknoten). Im histologischen Befund wurden weder Tumorreste in den Abtragungsebenen noch eine Kapselüberschreitung. 29 Tage postoperativ erfolgte eine Neck dissection von sieben metastasefreien Lymphknoten links. Vier Wochen nach der letzten Operation erhielt die Patientin eine adjuvante IMRT mit SIB in einer Gesamtdosis von 60 Gy auf dem postoperativen Tumorbett (PTV1) bzw. 54 Gy im Bereich der retropharyngealen Lymphknoten beidseits und in den Level Ib, II, III und IV rechts und II, III und IV links. Die Therapie wurde innerhalb von 43 Tagen abgeschlossen. Neun Monate nach Therapieabschluss wurde ein Lokalrezidiv im Bereich des Primärtumors sowie ein Zweittumor im Oropharynx nachgewiesen. Die genaue Lokalisation des Rezidivs in Bezug auf die applizierte Strahlentherapie konnte bei fehlenden Daten nicht eruiert werden. Es erfolgte eine Ösophago- und Laryngektomie. Die Patientin überlebte insgesamt 24 Monaten nach Therapieabschluss. Die Todesursache blieb bei fehlenden Daten unklar.

11. Rezidiv-Patientin: die 54-jährige Patientin litt an einem Wangenschleimhautkarzinom links im Stadium pT4pN2bM0 bzw. UICC IV. Es wurde eine Tumorsektion sowie eine ipsilaterale Neck dissection von 32 Lymphknoten durchgeführt. In den Level Ib und IIa wurden vier nodale Metastasen ohne Kapselüberschreitung nachgewiesen. Bei histopathologischen Tumorresten in einem Abstand von weniger als fünf mm von den Abtragungsebenen und bei schlechter Differenzierung des Tumors (G3) erfolgte eine adjuvante Chemoradiotherapie. Diese

wurde sechs Wochen postoperativ mit 20mg/m² KOF Cisplatin und 600mg/m² 5-Fluorouracil (5FU) in der ersten und fünften Woche zur IMRT appliziert. Die Gesamtdosis im Bereich des postoperativen Tumorbettes und der nodalen Metastasen in den Level Ib und IIa links (PTV1) betrug 63,9 Gy. Im Bereich der retropharyngealen Lymphknoten und der Level Ia, IIb, II, III, IV und V links (PTV2) wurde eine Gesamtdosis von 54 Gy mit SIB appliziert. Die Therapie wurde innerhalb von 44 Tagen abgeschlossen. Vier Monate nach Therapieabschluss wurden ein Rezidiv an der linken Wange am Übergang zum Glossopharynx sowie eine Weichteilmetastase im Musculus sternocleidomastoideus und nodale Metastasen supraclavikulär in den Level II-IV links diagnostiziert. Das Rezidiv am postoperativen Tumorbett lag komplett im PTV2 wobei die Lymphknoten- und Weichteilmetastasen nach lateral und distal der Planungszielvolumina ausgewachsen waren. Zum gleichen Zeitpunkt wurden multiple pulmonale und ossäre Metastasen sowie nodale Metastasen im Mediastinum und retroperitoneal diagnostiziert. Es erfolgte eine palliative Chemotherapie sowie eine Radiotherapie im Bereich der Knochenmetastasen zur Schmerz palliation. Die Patientin verstarb fünf Monate nach Erstdiagnose des Rezidivs bzw. neun Monaten nach Beenden der IMRT.

Tabelle 17: Tumorcharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv

	Patient mit Rezidiv										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Alter	59	41	80	72	63	61	69	72	53	59	54
m¹/w²	m	m	w	m	m	m	w	m	m	w	w
HPV	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	keine Daten	nein	nein	nein
Lokalisation Tumors	OC ³	OC	ORO ⁴	OC	OC	OC	OC	LA ⁶	OC	HYP ⁵	OC
Lokalisation Rezidivs	LK ⁷	PT ⁸	PT	LK	PT	LK	LK	PT	PT	keine Daten	LRR ⁹
pT	T2	T3	T2	T3	T2	T2	T4	T2	T2	T2	T2
pN	N3	N2b	N2a	N2b	N0	N1	N2b	N2c	N2b	N1	N2b
Stadien UICC	IVA	IVA	IVA	IVA	II	III	IVA	IVA	IVA	III	IVA
ECE+¹⁰	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
R+¹¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Lokalisation R+	LK	nein	nein	nein	PT	nein	nein	PT	PT	nein	PT

¹männlich ²weiblich ³Mundhöhlenkarzinom ⁴Oropharynxkarzinom ⁵Hypopharynxkarzinom ⁶Larynxkarzinom
⁷Lymphknotenrezidiv ⁸Lokalrezidiv ⁹Lokoregionäres Rezidiv ¹⁰nodale Metastase mit Kapseldurchbruch ¹¹R1 oder/und knapp R0

Tabelle 18: Therapiecharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv

	Patient mit Rezidiv										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Neck dissection	bilat ²	bilat	unil ¹	unil	bilat	bilat	unil	unil	bilat	bilat	unil
Chemotherapie	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Gesamtdosis ZV1³ Gy	63,9	56	54	60	63,9	60	63,9	60	60	60	63,9
Gesamtdosis ZV2⁴ Gy	54	nein	nein	54	54	54	54	56	54	54	54
Parotisschonung	unil	unil	unil	unil	bilat	keine	unil	keine	bilat	unil	unil
Dauer RT (Tage)	42	50	43	43	42	43	44	38	44	43	44
Zeit bis LR (Monate)	19	26	16	8	10	34	11	13	14	9	4
Fernmetastasen	Lunge, ossär, mediastinal	nein	nein	Haut	keine Daten	nein	nein	Gehirn Lunge	Lunge	nein	Lunge ossär mediastinal retroperitoneal
Zeit bis FM (Monate)	19	nein	nein	20	12	nein	nein	18	14	nein	4
Zweitumor	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	LA ⁵	nein	ORO ⁶	nein

¹ unilateral ² bilateral ³ Zielvolumen erster Ordnung ⁴ Zielvolumen zweiter Ordnung ⁵ Larynx ⁶ Oropharynx

Tabelle 19: Tumor- und Therapiecharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv

LR/ LRR ¹	Lokalisation Primärtumors	ECE+ ²	R+ ³	Lokalisation Rezidivs	Lokalisation Rezidivs in Bezug auf RT ⁴
1	Zungenspitze rechts - Mundboden beidseits	Ia,IIb, III	IIb	Level II-IV, Wange bis Larynx, Thoraxapertur rechts	In field (PTV1 ⁵)
2	Zunge rechts	nein	nein	Zungerand bis weichen Gaumen rechtsbetont	In field (PTV1)
3	Mundboden rechts	nein	nein	Zungengrund bis Os hyoideum rechts	In field (PTV1)
4	Oberkiefer links	nein	nein	Level II links	In field (PTV1)
5	Mundboden rechts	nein	Zungen- grund rechts	Zungengrund rechts	In field (PTV1)
6	Zungenrand links	nein	nein	Level II links	In field (PTV1)
7	Oberkiefer rechts	Ib, II rechts	nein	Level II links	out of field (< 20% der 95%-Isodose PTV2)
8	Larynx links	nein	knapp R0 kaudal	Larynx bis Sinus Piroformis, supraglottischer Larynx	In field (PV1)
9	Mundboden rechts	nein	knapp R0 vordere Abtragungsebene	vorderer Mundboden rechts	In field (PTV1)
10	Hypopharynx rechts	nein	nein	Hypopharynx rechts	keine Daten
11	Wangen- schleimhaut links	nein	knapp R0 basale Abtragungsebene	linke Wange am Übergang zum Glossopharynx, Level II-IV, M. sterno- cleidomastoideus	Marginal (Lokalrezidiv komplett im PTV2 ⁶ - Lymphknoten- und Muskelrezidiv nach lateral und distal ausgewachsen)

¹ lokales/lokoregionäres Rezidiv ² nodale Metastase mit Kapseldurchbruch ³ R1 oder/und knapp R0
⁴ Radiotherapie ⁵ Planungszielvolumen erster Ordnung ⁶ Planungszielvolumen zweiter Ordnung

Gruppe B

Patient A: beim 58-jährigen Patienten wurde ein Zungengrundkarzinom linksseitig mit Beteiligung der linken Tonsille und des Weichgaumens und zwei ipsilateralen

Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch und Infiltration des Musculus sternocleidomastoideus im Stadium pT3N2bM0 bzw. UICC IV diagnostiziert. Der Patient unterzog sich einer Tumorresektion mit folgender Rekonstruktion und einer bilateralen Neck dissection von 16 Lymphknoten rechts und 24 Lymphknoten links. Histologisch ergab sich im Level II links eine R1-Situation und in der basalen Abtragungsebene des Tumorbettes eine knapp-R0 Situation. Sechs Wochen postoperativ erfolgte eine adjuvante IMRT, die innerhalb von 46 Tagen abgeschlossen wurde. Bei Therapiebeginn bestand bereits ein Frührezidiv im Bereich des postoperativen Tumorbettes basal und im Level II links. Das Frührezidiv wurde mit einer Gesamtdosis von 72 Gy (ZV1) bestrahlt. Im Bereich des postoperativen Tumorbettes, in den Levels Ia und IV beidseits, retropharyngeal und im Level V links sowie im Bereich des Musculus sternocleidomastoideus links wurde eine Gesamtdosis von 60 Gy (ZV2) unter Schonung des Plexus links appliziert. Am ersten Tag der ersten und fünften RT-Woche wurden $10\text{mg}/\text{m}^2$ MMC kombiniert mit 5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ als Dauerinfusion während der ersten Bestrahlungswoche verabreicht. 29 Monate nach Therapieabschluss war der Patient noch am Leben und rezidivfrei.

Patientin B: bei der 56-jährigen Patientin wurde ein PECA im linken Larynx mit Beteiligung der rechten Glottis im Stadium pT4pN2cM0V1R1 diagnostiziert. Es erfolgten eine Tumorresektion mit einer bilateralen Neck dissection. Insgesamt wurden 19 Lymphknoten rechts und 33 Lymphknoten links reseziert. Histologisch zeigten sich sechs nodale Metastasen mit Kapseldurchbruch rechts und drei Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch links sowie eine R1-Situation in der kranialen Abtragungsebene und eine Dysplasie in der kaudalen Abtragungsebene. Sechs Wochen postoperativ erfolgte eine kurative Radiochemotherapie. Bei Therapiebeginn wurde ein lokales Frührezidiv nachgewiesen. Im ZV1 wurden 68 Gy und im ZV2 über 64 Gy appliziert. Die Radiotherapie wurde innerhalb von 45 Tagen abgeschlossen. Es wurde keine Parotis geschont. Die Patientin erhielt zusätzlich eine simultane Chemotherapie mit $20\text{mg}/\text{m}^2$ KOF Cisplatin und $600\text{mg}/\text{m}^2$ 5-Fluorouracil (5FU) als Dauerinfusion am Tag 1-5 in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine rasche Tumorprogredienz mit weiterer Ausdehnung des Karzinoms in den Ösophagus welche palliativ behandelt wurde. Drei Monate nach Abschluss der zweiten Therapie verstarb die Patientin infolge ihres Tumorleidens.

Patientin C: bei der 59-jährigen Patientin wurde ein PECA im Hypopharynx links mit Ausdehnung des Tumors in die Epiglottis sowie in den Schädelbasis und einer ausgeprägten Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch nach kaudal diagnostiziert. Die linke Vena jugularis war durch den Tumor verschlossen. Die Patientin unterzog sich einer Tumorresektion mit einer ipsilateralen Neck dissection. Es erfolgte eine Wundrevision sowie eine kontralaterale Neck dissection von 11 Lymphknoten. Acht von 11 Lymphknoten rechts und acht von acht Lymphknoten links zeigten eine Kapselüberschreitung in der histologischen Untersuchung. Der Tumor wurde dem Stadium pT2N3M0V2R0 zugeordnet. Postoperativ wurde eine adjuvante Radiochemotherapie geplant. Während der Behandlung stellte sich ein Frührezidiv im Bereich der Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch sowie axillär als auch mediastinal dar. Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands der Patientin und der progredienten psychomotorischen Unruhe musste die Therapie am 34. Tag abgebrochen werden. Insgesamt wurden im ZV1 69 Gy, im ZV2 fast 58 Gy und im ZV3 50 Gy appliziert. Es konnte bei der Therapie keine Parotis geschont werden. Einen Monat nach Therapieabbruch wurden ossären Metastasen diagnostiziert. Die Patientin verstarb drei Monate nach Therapieabbruch infolge ihres Tumorleidens.

Patientin D: bei der 85-jährigen Patientin wurde ein PECA im Oberkiefer mit multiplen nodalen Metastasen mit Kapseldurchbruch im Level Ib-II rechts und im Level III links sowie Lymphknotenmetastasen ohne Kapselüberschreitung im Level IV und V beidseits diagnostiziert. Die Patientin unterzog sich einer Tumorresektion und einer bilateralen Neck dissection in den Level I bis III. In einer zweiten Operation wurden Lymphknoten der Level IV bis V bilateral entfernt. Insgesamt wurden 16 Lymphknoten rechts und 38 Lymphknoten links reseziert. Vier Wochen nach der letzten Operation wurde eine adjuvante Radiatio begonnen. Bei Therapiebeginn zeigte sich eine Tumorprogression suprahyoidal rechts und im Level II rechts. Es wurde daraufhin eine Gesamtdosis von 63,9 Gy (ZV1) im Bereich des Frührezidivs sowie eine Gesamtdosis von 60 Gy (ZV2) im Bereich des postoperativen Tumorbettes appliziert. Die zervikalen Lymphknoten sowie die Levels I bis V bilateral wurden insgesamt mit 54 Gy (ZV3) bestrahlt. Die linke Parotis wurde mit einer mittleren Bestrahlungsdosis von 20 Gy geschont. Die kurativ intendierte Radiotherapie wurde innerhalb von 42 Tagen abgeschlossen. 13 Monate nach Therapieabschluss war die Patientin noch am Leben. Weiteren Daten zum Krankheitsverlauf konnten nicht eruiert werden.

Patient E: beim 53-jährigen Patient wurde ein ausgedehntes Oropharynxkarzinom links mit einer beidseitigen nodalen Metastasierung diagnostiziert. Es erfolgte eine Pharyngektomie mit einer Neck dissection links und vier Wochen nach der ersten Operation noch eine Neck dissection rechts mit Zahnextraktion. Postoperativ wurde das Tumorstadium auf pT_xpN₃L₁V₁G₃R₁ festgelegt. Histologisch wurden 15 Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch links mit Veneninfiltration, vier nodalen Metastasen ohne Kapselüberschreitung rechts und ein R1-Status am lateralen und medialen Randschnitt des Primärtumors festgestellt. Vier Wochen nach der letzten Operation wurde eine adjuvante Radiochemotherapie geplant. Initial erhielt der Patient 48 Gy im ZV1. Während der Behandlung stellte sich eine weitere Tumorprogression im Bereich der Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch retroauriculär dar. Daraufhin wurden im Bereich des Lymphknotenrezidivs (ZV1) zweimal täglich Einzelfractionen von 1,4 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy appliziert. Im Bereich des Tumorbettes mit R1 sowie in den Levels IIb, III, IV und retropharyngeal rechts (ZV2) wurden 65 Gy und im ZV3 55 Gy appliziert. Simultan wurde eine Immunotherapie mit 400 mg/m² Cetuximab als loading dose und anschließend 250 mg/m² einmal wöchentlich während der Radiotherapie verabreicht. Die Therapie wurde in 40 Tagen abgeschlossen. Zwei Monate nach Therapieabschluss wurde ein Lymphknotenrezidiv links zervikal mit Infiltration des Musculus trapezius pars descendens sowie eine Hautmetastase im Narbenbereich links zervikal und ein Bronchialtumor als Zweitkarzinom diagnostiziert. Fünf Monate später wurden Lymphknotenmetastasen axillär links, mediastinal und hillär beidseitig sowie multiple apikale, subpleurale und Lebermetastasen festgestellt. Der Patient wurde palliativ mit taxanhaltiger Chemotherapie bis zu seinem Tod, sechs Monate nach Bestrahlungsabschluss behandelt.

Patient F: beim 73-jährigen Patienten wurde ein Mundhöhlenkarzinom im Bereich des Tuber maxillae und der Wange links mit einer zervikalen nodalen Metastasierung links diagnostiziert. Es erfolgte eine Oberkieferresektion mit einer Neck dissection links. Zwei Wochen nach der ersten Operation wurde eine Nachresektion der Primärtumors bei R1-Status mit einer Oberkieferrekonstruktion durchgeführt. Histologisch wurden sieben Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch und Infiltration der Adventitia einer großen Arterie sowie ein „close margin“ am lateralen und kaudalen Resektionsrand des Primärtumors festgestellt. Fünf Wochen nach der letzten Operation wurde eine adjuvante Radiochemotherapie begonnen. Bei Therapiebeginn stellte sich

ein lokoregionäres Rezidiv im Bereich des Unterkiefers submental sowie im Level Ia links fest. Im ZV1 (postoperatives Tumorbett, Frührezidiv, Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch im Level Ia und IIa links) wurde eine Gesamtdosis von 70 Gy appliziert. Im ZV2 wurde eine Gesamtdosis von 60 Gy und im ZV3 eine Gesamtdosis von 54 Gy appliziert. Die rechte Glandula parotis wurde geschont. Aufgrund einer allergischen Reaktion auf Cisplatin wurde die Chemotherapie auf 10 mg/m^2 MMC umgestellt. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung zwei Monate nach Therapieabschluss stellte sich eine weitere Tumorprogression im Bereich des Unterkiefers, submental bis retropharyngeal links mit Lymphknotenmetastasen rechts zervikal dar. Der Patient verstarb vier Monate nach der letzten Bestrahlung infolge seines Tumorleidens.

Patient G: beim 67-jährigen Patienten wurde ein Hypopharynxkarzinom an der Seitenwand des Sinus piriformis links, mit einer Ausdehnung des Tumors an die Hinterwand bis zum Ösophaguseingang im Stadium pT4N3M0R1 diagnostiziert. Es erfolgten eine Tumorresektion mit einer Neck dissection beidseits. Intraoperativ stellte sich eine Infiltration des Schilddrüseknorpels und der benachbarten Muskulatur sowie eine Metastase nahe der linken Arteria carotis externa dar. Histologisch wurden zwei Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch im Level IIa und IIb links festgestellt. Die größte Metastase war größer als sechs cm. Rechts bestand kein histologischer Nachweis für nodale Metastasen. Fünf Wochen postoperativ wurde eine adjuvante Radiochemotherapie begonnen, die innerhalb von 44 Tagen abgeschlossen wurde. Bei Therapiebeginn wurde Frührezidiv sowohl im Bereich der Lymphknotenmetastasen links zervikal als auch im Bereich des Tracheostomas caudal des Zungenbeins links festgestellt. Im ZV1 wurden insgesamt 66 Gy und im ZV2 54 Gy appliziert. Es wurde keine Glandula parotis geschont. Parallel zur Radiatio erfolgte eine Chemotherapie mit 30 mg/m^2 Cisplatin und 600 mg/m^2 5-FU. Vier Monate nach Therapieabschluss wurde eine Ausdehnung des Tumors in den proximalen Ösophagus mit Infiltration der Schilddrüsenlappen und eine ausgeprägte Lymphknotenmetastase mit Infiltration der Vena jugularis links festgestellt. Der Patient verstarb acht Monate nach der letzten Bestrahlung infolge seines Tumorleidens.

Tabelle 20: Tumor- und Therapiecharakteristika der PatientInnen mit Frührezidiv

	Pat. A	Pat. B	Pat. C	Pat. D	Pat. E	Pat. F	Pat. G
Alter (Jahre)	58	56	59	85	53	73	67
m¹/w²	m	w	w	w	M	m	m
HPV	negativ	n.u. ⁸	n.u.	negativ	n.u.	negativ	negativ
Tumorlokalisation	ORO- HYP	LA ⁶	HYP ⁵	OC ³	ORO ⁴	OC	HYP
LK-LRR	LRR	LRR	LRR	LK ⁷	LRR ⁹	LRR	LRR
pT	T3	T4	T2	T4a	Tx	T2	T4a
pN	N2b	N2c	N3	N2c	N3	N2b	N3
UICC	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
ECE	ja ¹³	ja	ja	ja	ja	ja	ja
R	ja ¹⁴	ja	ja	nein	ja	ja	ja
ND unil¹⁰/bilat¹¹	bilat	bilat	bilat	bilat	bilat	unil	bilat
CHE¹²	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
GD ZV1¹⁹ (Gy)	72,2	68	69,2	63,9	69,55	70	66
GD ZV2²⁰ (Gy)	59,4	64,5	57,6	60	65,35	60	54
GD ZV3²¹(Gy)	54	nein	50,4	54	55,5	54	nein
Parotis kontral¹⁶	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein
SIB¹⁸	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Dauer RT (Tage)	46	45	34	42	40	40	44
FM¹⁷	nein	ja	nein	–*	ja	nein	nein
Überleben nach RT¹⁵ (in Monaten)	29	5	3	13	6	4	8
Tod	nein	ja	ja	–*	ja	ja	ja

¹männlich ²weiblich ³Mundhöhlenkarzinom ⁴Oropharynxkarzinom ⁵Hypopharynxkarzinom

⁶Larynxkarzinom ⁷Lymphknotenrezidiv ⁸ nicht untersucht ⁹Lekoregionäres Rezidiv ¹⁰Unilaterale Neck dissection

¹¹bilaterale Neck dissection ¹²Chemotherapie ¹³nodale Metastase mit Kapseldurchbruch ¹⁴R1 oder/und knapp

R0 ¹⁵Radiotherapie ¹⁶kontralaterale Parotisschonung ¹⁷Fernmetastasen ¹⁸simultan integrierter Boost ¹⁹

Radiotherapie erster Ordnung ²⁰Radiotherapie zweiter Ordnung ²¹Radiotherapie dritter Ordnung * keine Daten

IV.5 Fernmetastasen und Zweittumoren

Bei neun PatientInnen wurden Fernmetastasen und/oder ein Zweittumor nach median 14 Monaten (Spanne: 4- 32 Monaten) nach Abschluss der adjuvanten Radiotherapie nachgewiesen. Aufgrund der geringen Anzahl an Fernmetastasen oder Zweittumoren konnten keine weiteren statistischen Berechnungen durchgeführt werden.

Fernmetastasen

Bei drei Patienten wurden zeitgleich sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen diagnostiziert. Weitere drei Patienten entwickelten Fernmetastasen in zwei, fünf und zwölf Monate nach Erstdiagnose des Lokalrezidivs.

Bei den drei verbliebenen Patienten wurden Fernmetastasen ohne ein Lokalrezidiv nachgewiesen. Ein Patient hatte ein Zungenrandkarzinom UICC Stadium III. Bei fehlenden Risikofaktoren erfolgte eine multimodale Therapie nach NR-Schema, die eine Tumorresektion mit einer bilateralen Neck dissection von insgesamt 25 Lymphknoten und eine adjuvante eine IMRT fünf Wochen postoperativ umfasste. Die Gesamtdosis im ZV1 betrug 55 Gy und im ZV2 54 Gy. Die Therapie wurde innerhalb von 35 Tagen abgeschlossen. Acht Monate nach Therapieabschluss entwickelte der Patient pulmonale und cutane Metastasen. 37 Monaten nach der letzten Bestrahlung verstarb er infolge seines Tumorleidens.

Ein weiterer Patient entwickelte pulmonale und pleurale Metastasen. Der Primärtumor war am Zungengrund lokalisiert mit einem zusätzlichen histologisch-nachgewiesenen Carzinoma in situ an der Vallecula epiglottica. Der Tumor wurde dem Stadium pT3N2aM0, bzw. UICC Stadium IV zugeordnet. Es erfolgte eine Tumorresektion mit bilateraler Neck dissection von insgesamt 37 Lymphknoten. Bei nodalen Metastasen mit Kapselüberschreitung und „close margin“ an der basalen Abtragungsebene erfolgte anschließend eine adjuvante Radiochemotherapie mit 20mg/m² KOF Cisplatin und 600mg/m² 5FU in der ersten und fünften Woche simultan zur IMRT. Die GD im ZV1 und ZV2 war 63,9 Gy und 54 Gy. Knapp acht Monate nach Therapieabschluss traten pulmonalen und Pleurametastasen auf. Die Überlebenszeit bis zur letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung betrug 11 Monate. Der weiterer Krankheitsverlauf konnte nicht eruiert werden.

Eine Patientin mit Oropharynxkarzinom im initialem Stadium pT3N0M0, bzw. UICC Stadium III zeigte eine rasche Tumorprogression so dass mehrfache Nachresektionen und eine bilaterale Neck dissection von insgesamt 37 Lymphknoten durchgeführt

werden mussten. Bei fehlenden nodalen Metastasen und bei postoperativem R0-Status erfolgte 13 Wochen nach der letzten Operation eine adjuvante IMRT mit einer Gesamtdosis von 60 Gy im ZV1 bzw. 54 Gy im ZV2. Die Radiotherapie wurde in 42 Tagen abgeschlossen. 32 Monate nach Therapieabschluss wurden Fernmetastasen nachgewiesen. Sowohl die genaue Lokalisation der Metastasen als auch der weitere Verlauf der Erkrankung konnten nicht eruiert werden.

Zweitkarzinom

5 von 68 PatientInnen entwickelten ein histologisch gesichertes Zweitkarzinom median 34 Monate (Spanne: 11-57 Monate) nach Therapieabschluss. Bei einem Patienten wurde ein Zweitkarzinom während der Radiatio diagnostiziert. Im Einzelnen wurde ein inoperables Zweitkarzinom im ventralen Zungengrund mit submandibulären und submentalen Metastasen bei primärem Uvulakarzinom, ein Plattenepithelkarzinom am rechten Ohr bei primärem Zungengrundkarzinom, ein Adenokarzinom des Magens bei primärem Unterkieferkarzinom, ein malignes Lymphom mediastinal bei primärem Tonsillenkarzinom und ein Lungenkarzinom bei primärem Oropharynxkarzinom beschrieben.

IV.6 Lokal/lokoregionär rezidivfreies und Fernmetastasenfreies Überleben

Die mittlere Zeit von der letzten Radiotherapie bis zur ersten Dokumentation einer Tumorprogression im Sinne eines lokalen/lokoregionären Rezidivs und/oder Zweittumors oder/und einer Fernmetastase (tumorfrees Überleben) lag bei 20,6 Monaten (95% KI: 13,5 bis 27,7 Monaten). Für die HR-Gruppe lag die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs 47 Monate (95% KI: 40,6- 53,4 Monate), für die IR-Gruppe 49 Monate (95% KI: 41,4- 56,9 Monate) und für die NR-Gruppe 52 Monate (95% KI: 45- 58,4 Monate). Zwischen den Risikogruppen ergab sich nach Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied ($p= 0,79$) in Bezug auf das lokoregionär rezidivfreie Überleben. Das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben für die Hochrisikopatienten (HR) beträgt 83,3%, für die PatientInnen mit einem intermediären Risiko (IR) 81% und für die PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko (NR) 88%.

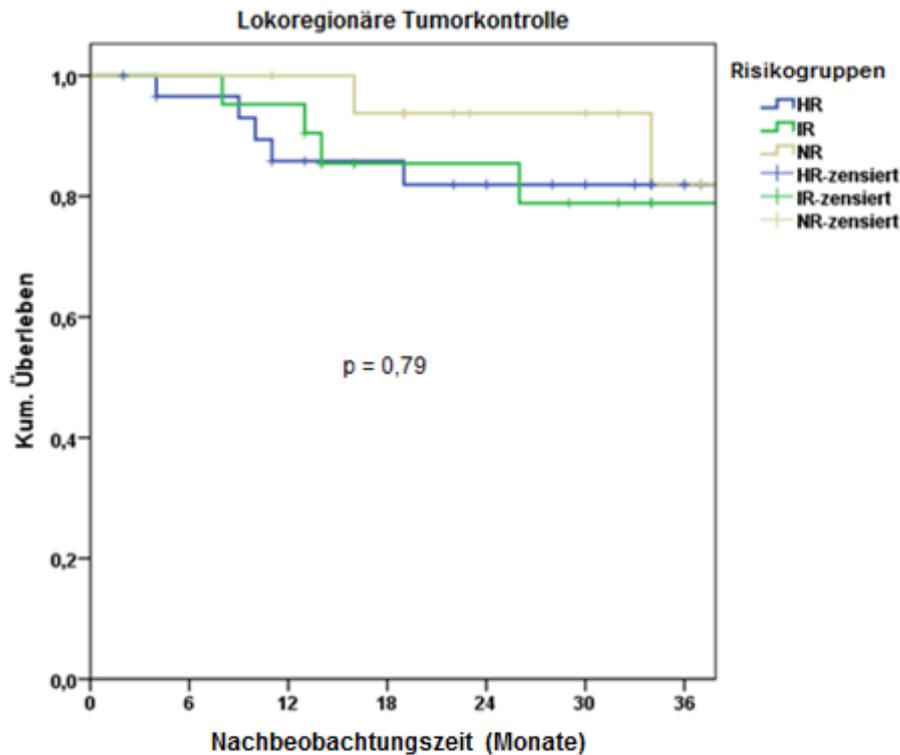


Abbildung 9: Lokoregionäre Tumorkontrolle nach Kaplan-Meier in den Risikogruppen. Überlebenswahrscheinlichkeit ohne lokalem/lokoregionärem Rezidiv (Y-Achse) in den Risikogruppen (HR= Hochrisikogruppe, IR= Patientengruppe mit intermediärem Risiko, NR= Patientengruppe mit niedrigem Rezidivrisiko). Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander nicht signifikant ($p=0,79$).

Das 3-Jahres-Fernmetastasenfreie Überleben lag für die HochrisikopatientInnen (HR), die PatientInnen mit intermediärem Risiko (IR) und die PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko (NR) bei 86,7%, 81% und 94%.

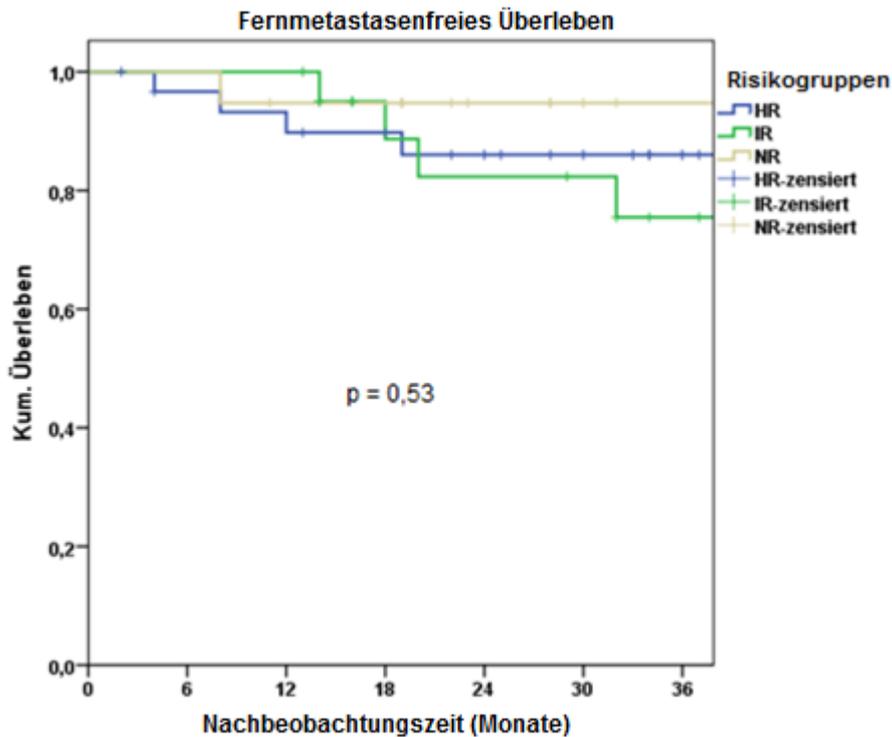


Abbildung 10: Fernmetastasenfreies Überleben nach Kaplan-Meier in den Risikogruppen.

Überlebenswahrscheinlichkeit der PatientInnen ohne Fernmetastasen (Y-Achse) in den Risikogruppen (HR= Hochrisikogruppe, IR= Patientengruppe mit intermediärem Risiko, NR= Patientengruppe mit niedrigem Rezidivrisiko). Nachbeobachtungszeit in Monaten (X-Achse). Die Kurven unterscheiden sich nach Log-Rank-Test von einander nicht signifikant ($p=0,53$).

V Diskussion

Seit 2002 ist die IMRT weltweit die Strahlentechnik der Wahl in der Behandlung der fortgeschrittenen Kopf- und Halskarzinomen. Sie erzielt im Vergleich zu den konventionellen Bestrahlungstechniken und der drei-dimensionalen Radiotherapie bessere Therapieergebnisse in Hinblick auf die Toxizität (Tribius & Bergelt, 2011; Wu et al., 2012).

In den letzten 15 Jahren wurden die Konturierungsmethoden und die Bestrahlungsdosen der IMRT umfangreich untersucht. Aufgrund der Inhomogenität der Kohorten in Bezug auf die Tumorlokalisation- und Klassifikation, die Untersuchungsmethoden, das Therapiekonzept (primäre/ adjuvante Radiotherapie) sowie die Strahlenvolumina ist jedoch ein direkter Vergleich der publizierten Studien mit der aktuellen retrospektiven Arbeit erschwert. Kohorten mit überwiegend fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen wie die vorliegende Arbeit zeigten eine relativ schlechtere Prognose bezüglich Rezidivhäufigkeit und Gesamtüberleben (Chan et al., 2013; Chen et al., 2011; QTL et al., 2011). Im Gegenteil dazu entwickelte in der Studie von Yao et al. 2005 nur 7,5% eines Kollektivs von 150 PatientInnen mit diversen Kopf-Hals-Karzinomen, die eine primäre (99 PatientInnen) oder adjuvante (51 PatientInnen) Radiotherapie erhielten, ein lokoregionäres Rezidiv. Die Rezidivrate wurde jedoch nicht separat für PatientInnen nach primärer bzw. postoperativer IMRT dargestellt (Yao et al., 2005). In einer Subgruppenanalyse von Yao et al., die nur PatientInnen mit einem Mundhöhlenkarzinom untersuchte, ergab sich eine zweifach höhere Rezidivrate (16%) im Vergleich zur Studie von 2005, die PatientInnen mit Tumoren in allen Kopf-Hals-Regionen umfasste (Yao et al., 2007).

In den folgenden Tabellen werden die wichtigsten Studien im Zeitraum von 2004 bis 2014 zusammengestellt.

Tabelle 21a: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 in Bezug auf die Therapiecharakteristika, das Gesamtüberleben (GÜ) und die lokoregionäre Kontrolle (LRK) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (**Teil 1**).

Autoren	N PatientInnen nach DIMRT ³ /PIMRT ²	CHE ⁴ (%)	pZV1 ⁵ Gy	pZV2 ⁶ Gy	pZV3 ⁷ Gy	Median FU ⁸ (Mo)	LR ⁹ nach PIMRT n (%)	Marginal oder OOF ¹⁰	GÜ	LRK
1.Chao et al., 2004	31/43	7	66,3±3,6	64±4,33	-	33	n.u. ¹	n.u.	87% (4J)	95% (4J)
2.Eisbruch et al., 2004	60/73	4	64	57,6-60	-	32	10 (14%)	2	77%	87% (2J)
3.Yao et al., 2005	99/51	0	(HR) ¹¹ 64-66 (IR) ¹² 60	(HR IR) 60	(HR IR) 50-54	18	11 (7,3%)	1	85%	92% (2J)
4.Daly et al., 2007	46/23	48	60	54	50	25	3 (13%)	1	87%	85% (2J)
5.Studer et al., 2006	80/34	0	-	-	-	18	3 (9%)	0	90%	77% (2J)
6.Yao et al., 2007	5/49	4	(HR) 64-66 (IR) 60	60	50-54	17	8 (16%)	1	68%	82% (2J)
7.Gomez et al., 2009	0/35	29	66-70	59,4-63	54	28	6 (17%)	0	74%	84% (2J)
8.Chen et al., 2011	0/90	56	60-66	54-60	50-54	27	17 (19%)	6	79%	80% (2J)

¹ nicht untersucht ² postoperative intensitätsmodulierte Radiotherapie ³ primäre intensitätsmodulierte Radiotherapie ⁴ Chemotherapie ⁵ klinisches Zielvolumen erster Ordnung ⁶ klinisches Zielvolumen zweiter Ordnung ⁷ klinisches Zielvolumen dritter Ordnung ⁸ Nachbeobachtungszeit ⁹ Lokalrezidiv ¹⁰ < 20% des Rezidivvolumens innerhalb des 95%-Isodosis des ZV1 ¹¹ PatientInnen mit Hochrisiko ¹² PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko

Tabelle 21b: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 in Bezug auf die Therapiecharakteristika, das Gesamtüberleben (GÜ) und die lokoregionäre Kontrolle (LRK) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (**Teil 2**).

Autoren	N PatientInnen nach dIMRT ³ /pIMRT ²	CHE ⁴ (%)	pZV1 ⁵ Gy	pZV2 ⁶ Gy	pZV3 ⁷ Gy	Median FU ⁸ (Mo)	LR ⁹ nach pIMRT n (%)	Marginal oder OOF ¹⁰	GÜ	LRK
9.Shakam et al., 2011	45/79	16%	60	54	-	26	11 (14%)	7	68%	82% (5J)
10.Daly et al., 2011	7/30	(HR) ¹¹ 66 (IR) ¹² 60- 62	(HR) 54 (IR) 54	HR+ IR 50- 52	-	38	11 (37%)	6	60%	53% (3J)
11.Chen et al., 2011	42/72	56	66- 70,2	59,4- 61,2	-	43	16 (22%)	1	69%	76% (3J)
12.Chan et al., 2013	0/180	26	60-66	60	54	34	38 (21%)	12	65%	78% (2J)
13.Studer et al., 2012	44/116	72	60-66	54	-	48	37 (23%)	n.u. ¹	37% 79%	84% (2J)
14.Wang et al., 2014	44/44		64-66	60-62	54- 56	53	7 (16%)	0	57% 71%	70% (2J)
15.Stromberger et al., 2014	0/125	82	51-66	46-56		44	14 (11%)	4	92% (IR) 73% (HR)	84% (2J)
Aktuelle Arbeit	0/68	37	54-67	60		34	11 (16%)	2	95% (NR) ¹³ 89% (IR) 87% (HR)	82% (2J)

¹ nicht untersucht ² postoperative intensitätsmodulierte Radiotherapie ³ primäre intensitätsmodulierte Radiotherapie ⁴ Chemotherapie ⁵ klinisches Zielvolumen erster Ordnung ⁶ klinisches Zielvolumen zweiter Ordnung ⁷ klinisches Zielvolumen dritter Ordnung ⁸ Nachbeobachtungszeit ⁹ Lokalrezidiv ¹⁰ < 20% des Rezidivvolumens innerhalb des 95%-Isodosis des ZV1 ¹¹ PatientInnen mit Hochrisiko ¹² PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko ¹³ PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko

Tabelle 22a: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 bezüglich der Tumor- und Therapiecharakteristika und der Risikofaktoren bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (**Teil 1**).

Autoren	N PatientInnen nach primärer IMRT / postoperativer IMRT	Lokalisation Primärtumors	Medianes Alter (Jahre)	R1-Status	ECE+	Tumoranteil UICC Stadium IV
1.Chao et al., 2004	31/43	ORO	55	keine Angaben	keine Angaben	70%
2.Eisbruch et al., 2004	60/73	ORO ¹ OC ² LA ³ HYP ⁴ Andere	54	7%	50%	keine Angaben
3.Yao et al., 2005	99/51	ORO OC LA HYP Andere	56	keine Angaben	keine Angaben	69%
4.Daly et al., 2007	46/23	ORO OC LA HYP Andere	59	keine Angaben	keine Angaben	74%
5.Studer et al., 2006	80/34	ORO OC LA HYP andere	60	keine Angaben	keine Angaben	52%
6.Yao et al., 2007	5/49	OC	62	keine Angaben	keine Angaben	69%
7.Gomez et al., 2009	0/35	OC	40% > 60J	43%	36%	54%
8.Chen et al., 2011	0/90	ORO OC LA HYP	60	81%	41%	82%

¹Oropharynxkarzinome ²Mundhöhlenkarzinome ³Larynxkarzinome ⁴Hypopharynxkarzinome

Tabelle 22b: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 bezüglich der Tumor- und Therapiecharakteristika und der Risikofaktoren bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (**Teil 2**).

Autoren	N PatientInnen nach primärer IMRT / postoperativer IMRT	Lokalisation Primärtumor	Medianes Alter (Jahre)	R1-Status	ECE+	Tumoranteil UICC Stadium IV
9.Shakam et al., 2011	45/79	ORO ¹ OC ² LA ³ HYP ⁴ andere	56,8	keine Angaben	keine Angaben	74%
10.Daly et al., 2011	7/30	OC	57% > 60J	63%	35%	53%
11.Chen et al., 2011	42/72	OC	48	30%	36%	67%
12.Chan et al., 2013	0/180	OC	61	77%	34%	63%
13.Studer et al., 2012	44/116	OC	59	62%	keine Angaben	49%
14.Wang et al., 2014	44/44	ORO OC	52	keine Angaben	25%	43%
15.Stromberger et al., 2014	0/125	ORO OC LA HYP	58 (IR) 58,5 (HR)	46%	61%	43% (IR) 66% (HR)
Vorliegende Arbeit	0/68	ORO OC LA HYP	61	40%	34%	17% (NR) ⁷ 28% (IR) ⁶ 56% (HR) ⁵

¹ Oropharynxkarzinome ² Mundhöhlenkarzinome ³ Larynxkarzinome ⁴ Hypopharynxkarzinome ⁵ PatientInnen mit Hochrisiko ⁶ PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko ⁷ PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko

Tabelle 23: Vergleich von ausgewählten Studien zur adjuvanten IMRT von PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich. Tumorlokalisation, Therapiecharakteristika und Therapieergebnis

Autoren	N PatientInnen nach pIMRT ¹	Lokalisation Primärtumors	CHE ² (%)	pZV1 Gy ³	pZV2 Gy ⁴	pZV3 Gy ⁵	Median FU ⁶ (Mon)	LR/LRR ⁷ (%)	Marginal oder OOF ⁸	GÜ (2J)	LRK (2J)
Gomez et al., 2009	35	OC	29	66-70	59-63	54	28	6 (17%)	0	74%	84%
Chen et al., 2011	90	ORO ⁹ OC ¹⁰ LA ¹¹ HYP ¹²	56	60-66	54-60	50-54	27	17 (19%)	6	79%	80%
Chan et al., 2013	180	OC	26	60-66	60	54	34	38 (21%)	12	65%	78%
Stromberger et al., 2014	125	ORO OC LA HYP	82	51-66	46-56		44	14 (11%)	4	92% (IR) ¹⁴ 73% (HR) ¹³	84%
vorliegende Arbeit	68	ORO OC LA HYP	37	46-67	50-60	54	34	11 (16%)	2	94% (NR) ¹⁵ 89% (IR) 86% (HR)	84%

¹ postoperative IMRT ² adjuvante Chemotherapie ³ klinisches Zielvolumen erster Ordnung ⁴ klinisches Zielvolumen zweiter Ordnung ⁵ klinisches Zielvolumen dritter Ordnung ⁶ Nachbeobachtungszeit in Monaten
⁷ Lokalrezidiv /lokoregionäres Rezidiv ⁸ < 20% des Rezidivvolumens innerhalb der 95%-Isodoses des ZV1
⁹ Oropharynxkarzinome ¹⁰ Mundhöhlenkarzinome ¹¹ Larynxkarzinome ¹² Hypopharynxkarzinome
¹³ PatientInnen mit Hochrisiko ¹⁴ PatientInnen mit intermediärem Rezidivrisiko ¹⁵ PatientInnen mit niedrigem Rezidivrisiko

V.1 Patienten- und Therapiecharakteristika des untersuchten Kollektivs im Vergleich zu den Literaturangaben und die sich daraus ergebenden Aspekte

Patientenalter und Komorbidität

Mit einem Alter von median 61 Jahren sind die PatientInnen dieser Kohorte vergleichbar alt mit den PatientInnen der veröffentlichten Studien der letzten 10 Jahren

(siehe Tabellen 22a und b). Obwohl sich in der aktuellen Arbeit kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamt- und tumorfreie Überleben zeigte, spielte die Komorbidität, die bei älteren PatientInnen häufiger auftritt, möglicherweise eine negative Rolle auf das lokoregionäre rezidivfreie/fernmastasenfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Die Komorbidität kann die Erkrankungsprognose durch eine mögliche Verzögerung des Bestrahlungsbeginns aufgrund von Komplikationen, durch den Verzicht auf eine simultane Chemotherapie, durch die längere Bestrahlungsdauer oder durch den Abbruch der Radiochemotherapie aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands der älteren PatientInnen negativ beeinflussen. Eine genaue Auswertung der Relevanz von Begleiterkrankungen auf das Gesamtüberleben war aufgrund der fehlenden Dokumentation nicht möglich. Paleri et al. zeigten in ihrem systematischen Review dass PatientInnen mit Kopf-Hals-Tumoren, die auch an Begleiterkrankungen litten, eine erhöhte Mortalitätsrate vor allem in den ersten Jahren nach Therapieabschluss hatten (Paleri et al., 2010). In den meisten veröffentlichten Studien der letzten Jahre wurde nur der Allgemeinzustand der PatientInnen mit dem Karnofsky-Index als Surrogatmarker für Komorbidität berücksichtigt. Paleri et al. empfehlen ergänzend auch die Komorbidität anhand von modifizierten Indexes, wie z.B. der Charlston-Komorbiditäts-Index, routinemäßig bei der Erstellung des Therapiekonzepts zu berücksichtigen.

Tumorklassifikation

Obwohl fast die Hälfte des Gesamtkollektivs dieser Arbeit dem UICC Stadium IV zugeordnet wurde, stellte das fortgeschrittene Tumorstadium keinen negativen prognostischen Faktor für das Gesamt- und tumorfreie Überleben dar, im Gegensatz zu anderen Studien, die einen ähnlichen Patientenanteil im gleichen Tumorstadium untersuchten. So zeigten Chao et al. bei der statischen Auswertung von 74 PatientInnen, davon 52 im Stadium IV, einen negativen Einfluss des T- und N-Status (T1-2 gegen T3-4 bzw. N0 gegen N+) auf das Gesamtüberleben (Chao et al., 2002). Yao et al., die 151 Patienten (davon 68,7% in UICC Stadium IV) mit unterschiedlichem Primärtumor in der Kopf-Hals-Region untersuchten, konnten ebenso eine signifikante Auswirkung des T- und N-Status auf das Überleben feststellen (Yao et al., 2005). Diese Diskrepanz zwischen vorliegender Arbeit und den zwei älteren Studien ist möglicherweise durch die etwas kleinere Patientenzahl erklärbar.

R- und ECE- Status

Obwohl der positive R- und ECE-Status als separate negative prognostische Faktoren in der Tumorprogression und im krankheitsfreien Überleben in einer Phase 3-Studie gezeigt wurde, ließ sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter negativer Einfluss auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und auf das Gesamt- und fernmetastasenfreie Überleben nachweisen (Peters et al., 1993). Dies kann möglicherweise auf die niedrige Patientenzahl dieser Arbeit zurückgeführt werden. In vielen Studien stellt der sogenannte „close margin“ einen separaten Risikofaktor dar. So konnten Rosenthal et al. ein erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko bei histologischem residualem Tumornachweis in einem Abstand weniger als fünf Millimetern von den Abtragungsebenen zeigen (Rosenthal et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit ergab sich keine statistisch signifikante Rezidivhäufung bei Tumoren mit einem „close margin“. Umstritten bleibt die Definition des sogenannten „close margins“, der in den zahlreichen Studien unterschiedlich festgelegt wird. In zwei neueren retrospektiven Studien wurde der Abstand des mikroskopischen residualen Tumors weniger als fünf Millimeter von der Resektionskante festgelegt (Chan et al., 2013; Stromberger et al., 2014). In drei weiteren Studien, die ausschließlich PatientInnen mit Mundhöhlenkarzinomen untersuchten, wurde der Abstand der histologischen Tumorreste von den Resektionskanten auf zwei Millimeter begrenzt (Binahmed et al., 2007; Chen et al., 2012; Kademani et al., 2005). QTL et al. definierten den knapp-R0-Status als den histologischen residualen Tumornachweis in einem Abstand weniger als drei Millimetern von den Abtragungsebenen (QTL et al., 2011). In der aktuellen Arbeit wurde der „close margin“ als der histologische Tumornachweis in einem Abstand von weniger als fünf Millimetern von den Resektionsrändern bzw. weniger als zehn Millimetern bei Zungenkarzinomen festgelegt. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist diesbezüglich sehr schwierig.

Zeitintervalle

Huang et al. konnten ermitteln, dass eine Verzögerung des Bestrahlungsbeginns über sechs Wochen postoperativ hinaus, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs um das 2,89-fache, unabhängig vom individuellen Risikoprofil, steigern kann (Huang et al., 2003). Daly et al. untersuchten die Auswirkung des Zeitintervalls von der Resektion der Mundhöhlenkarzinomen bis zum Bestrahlungsbeginn auf die lokoregionäre Tumorkontrolle. Dabei zeigten sich in einem Gesamtkollektiv von

30 PatientInnen zwei Frührezidive 7,1 Wochen und 7,9 Wochen nach Operation (Daly et al., 2011). Die empfohlene Zeitspanne zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn wurde in der vorliegenden Arbeit wie bei vielen anderen Studien auf maximal sechs Wochen mit wenigen Ausnahmen eingehalten. Eine signifikante Auswirkung des Zeitintervalls auf das Gesamt- und tumorfreie Überleben konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch bei den meisten PatientInnen mit einem Frührezidiv (Gruppe B, siehe Ergebnisse) trat das lokoregionäre Rezidiv entweder in einem Zeitintervall von weniger als sechs Wochen zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn oder während der Radiotherapie auf. Unter diesem Aspekt ist diese lokoregionäre Tumorprogression durch die Aggressivität des Tumors als durch einen verzögerten Therapiebeginn zu erklären.

Die mediane Dauer der adjuvanten Radiotherapie wurde nur in drei Studien erwähnt. So betrug sie in der Studie von Yao et al. und Gomez et al. 46 Tage bzw. 43 Tage (Gomez et al., 2009; Yao et al., 2007). In der Studie von Stromberger et al. dauerte die adjuvante Bestrahlung in der IR-Gruppe 35 und in der HR-Gruppe 43 Tage (Stromberger et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit betrug die Dauer der adjuvanten Radiotherapie in der IR-Gruppe median 44 Tage, deutlich länger im Vergleich zur Studie von Stromberger et al.. In der aktuellen Studie betrug die Gesamtstrahlendosis im ZV1 und ZV2 in der IR-Gruppe median 60 Gy/ED 1,8-2 Gy und 54 Gy/ED 1,8 Gy, im Gegensatz zur Studie von Stromberger et al. (Gesamtstrahlendosis im ZV1 und ZV2 in der IR-Gruppe median 56 Gy/ED 2,24 Gy und 50 Gy/ED 2 Gy). Somit wurde eine vergleichbare biologische Wirksamkeit der Bestrahlung in beiden Arbeiten erreicht. In beiden Studien war kein Zusammenhang zwischen Dauer der Therapie und Rezidivhäufung nachweisbar.

Chemotherapie

25/68 PatientInnen (37% des Gesamtkollektivs), davon 23 PatientInnen der HR-Gruppe, wurden mit einer simultanen Chemotherapie behandelt. Die Mehrzahl wurde mit 20mg/m² KOF Cisplatin am Tag 1-5 und 600mg/m² 5FU als Dauerinfusion am Tag 1-5 in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie behandelt. Diese PatientInnen zeigten keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des lokoregionär rezidivfreien bzw. Fernmetastasenfreien Überlebens gegenüber PatientInnen, die keine Chemotherapie erhielten. Der prognostische Nachteil der HR-PatientInnen wurde durch die erhaltene Chemotherapie ausgeglichen, so dass sich

schließlich keine statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Risikogruppen ergaben. Wegen der relativ kleinen Gruppe wären nur große Unterschiede sichtbar. In drei Studien erhielt ein signifikanter Anteil der PatientInnen mit einem fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom eine simultane Chemotherapie (Chen et al., 2011; QTL et al., 2011; Studer et al., 2012). Auch hier konnte kein positiver oder negativer Einfluss auf das tumorfreie Überleben oder das Gesamtüberleben nachgewiesen werden, wobei die Therapieergebnisse zwischen primärer und adjuvanter Radiochemotherapie nicht eindeutig abgegrenzt wurden. Cooper et al. untersuchten in einer großen Phase 3-Studie 459 PatientInnen mit einem fortgeschrittenem PECA im Kopf-Hals Bereich, die eine postoperative Radiotherapie mit und ohne simultane Chemotherapie mit Cisplatin erhielten. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der kombinierten Radiotherapie gegenüber der postoperativen Bestrahlung in Bezug auf das krankfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle (Cooper et al., 2004). Diese Ergebnisse wurden in einer zweiten Phase 3-Studie bestätigt (Bernier et al., 2004).

Bestrahlungsdosis in der HR- und IR- Gruppe

Die HR-PatientInnen erhielten in dieser Arbeit eine mediane Bestrahlungsdosis von 63,9 Gy (Spanne 60 bis 67 Gy) im ZV1. Die IR-PatientInnen wurden mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 60 Gy im ZV1 behandelt. Die Bestrahlungsdosis der klinischen Volumina unterscheidet sich in den publizierten Studien und hängt meistens mit der Lokalisation des Primärtumors und anderen prognostischen Faktoren zusammen. So applizierten Chen et al. 2011, Chan et al. 2013 und Stromberger et al. 2014 bei 90, 180 und 125 PatientInnen mit PECA eine Gesamtdosis von 60-66 Gy bzw. 51-66 Gy im ZV1. Das 2-Jahres-Überleben betrug in der Studie von Chen et al. 79%, in der Studie von Chan et al. 65% und in der Studie von Stromberger et al. 73% für die HochrisikopatientInnen und 92% für die IR-PatientInnen (Chan et al., 2013; Chen et al., 2011; Stromberger et al., 2014). Gomez et al. gaben bei 35 PatientInnen mit einem Mundhöhlenkarzinom 66-70 Gy im ZV1. Sowohl das 2-Jahres-Überleben als auch die lokoregionäre Tumorkontrolle waren vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen Studien, die eine niedrigere Strahlendosis applizierten (Gomez et al., 2009).

Parotisschonung

Bei 48/68 PatientInnen (71% des Gesamtkollektivs) wurde die kontralaterale Glandula parotis mit einer mittleren Bestrahlungsdosis von 19 Gy und bei 21% des Gesamtkollektivs wurden beide Glandulae parotides geschont. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen kontra- oder bilateraler Parotisschonung und Auftreten eines Lymphknotenrezidivs konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse werden in der Literatur berichtet. In der retrospektiven Studie von Chao et al. zeigten sich 17 LRR in einem Kollektiv von 165 Patienten, die mit einer IMRT behandelt wurden. Nur ein Rezidiv lag „out of field“ im Bereich der angepassten Strahlungsdosis zur Schonung der kontralateralen Parotis. Chajon et al. untersuchten 70 PatientInnen mit einem Mundhöhlenkarzinom, die eine primäre IMRT erhielten. Bei 98% des Kollektivs wurde die kontralaterale Glandula parotis geschont. Die 2-Jahres-lokoregionäre Tumorkontrolle lag bei 76,5%. Es traten insgesamt 13 LRR auf. 12 LRR waren „in field“ und ein LRR war „marginal“ lokalisiert. Im Bereich der geschonten Glandula parotis konnte kein lokoregionäres Rezidiv erwiesen werden (Chajon et al., 2013).

V.2 Überlebensanalyse und lokoregionäre Tumorkontrolle

Das 2-Jahres-Gesamtüberleben für die NR-, IR- und HR-Gruppe betrug in der vorliegenden Arbeit 94%, 89% und 86%. Hinsichtlich der Überlebensanalyse wurden die Zeitspannen unterschiedlich festgelegt. So definierten Chan et al. das Gesamtüberleben als die Zeit von der Operation bis zum Todereignis bzw. letzte Nachuntersuchung (Chan et al., 2013) im Gegenteil zu den anderen Autoren, die als Beginn der Überlebenszeit die letzte Bestrahlung bestimmten. Daraus ergibt sich eine Differenz von circa 12 Wochen, wenn man ein typisches Intervall von sechs Wochen zwischen Operation und Bestrahlung sowie eine Bestrahlungsdauer von circa sechs Wochen zu Grunde legt. In der Studie von Eisbruch et al. wurde nicht genau beschrieben ob die Überlebenszeiten bzw. die Zeiten bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase ab dem Zeitpunkt der ersten Operation, der Erstdiagnose des Tumors oder der ersten oder letzten Bestrahlung festgelegt wurden (Eisbruch et al., 2004). Trotz Diskrepanz in der Definition der Endpunkte sind die Überlebenszeiten der vorliegenden Arbeit vergleichbar mit den vorbeschriebenen Studien. Das etwas günstigere 2-Jahres Überleben der PatientInnen von Eisbruch et al. (87%) kann eventuell auch durch den niedrigen Patientenanteil mit einem R1-Status

(nur 7 %) erklärt werden. Sowohl Stromberger et al. als auch Gomez et al. und Chen et al. zeigten vergleichbare Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des 2-Jahres Gesamtüberleben (siehe Tabelle 23).

V.3 Rezidivmuster

In der vorliegenden Arbeit traten Lokalrezidive fast genauso häufig wie Lymphknotenrezidive auf. Nur eine Patientin entwickelte ein lokoregionäres Rezidiv (LRR). Bei einer Patientin konnte die Lokalisation des Rezidivs bei fehlenden Daten nicht genau eruiert werden. Die meisten Rezidive lagen „in field“. Es ergab sich nur ein „out of field“ Rezidiv. Zwischen den Risikogruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Rezidivhäufigkeit. Obwohl der Primärtumor in 8/11 Rezidiven in der Mundhöhle lokalisiert war, konnte keine statistisch signifikante Relevanz hinsichtlich Tumorlokalisierung und Rezidivhäufung nachgewiesen werden ($p < 0,067$).

Lokalrezidive (LR)

Zwei PatientInnen der IR-Gruppe entwickelten ein Lokalrezidiv im Bereich des sogenannten „close margins“. Da über 95% des Rezidivvolumens innerhalb der 95%-Isodose des PTV1 (60 Gy) lag, stellt sich die Frage ob eventuell die Strahlendosierung nicht ausreichend war. Wie bereits erwähnt wurde, stellt der „close margin“ einen wichtigen Risikofaktor hinsichtlich Rezidivhäufigkeit dar und sollte daher ähnlich wie der R1-Status bestrahlt werden.

Nur eine Patientin der NR-Gruppe, die mit 54 Gy im ZV1 behandelt wurde entwickelte ein LR. Über 95% des Rezidivvolumens befand sich innerhalb der 95%-Isodose des PTV, entsprechend einem „in field“-Rezidiv.

Lymphknotenrezidive (LK)

Alle vier Lymphknotenrezidive traten bei primärem Mundhöhlenkarzinom auf. Wie erwartet, waren die meisten im ipsilateralen Level II lokalisiert und sie lagen „in field“. Zwei Patienten mit „in field“-Lymphknotenrezidiv hatten initial keinen histologischen Nachweis einer Kapselüberschreitung. Ein Lymphknotenrezidiv trat im Bereich des nachgewiesenen kapselüberschreitenden Tumorwachstums auf und wurde entsprechend des Therapiekonzeptes mit 63,9 Gy im ZV1 behandelt. Auch in diesem Fall befand sich über 95% des Rezidivvolumens innerhalb der 95%-Isodose des PTV.

Nur ein LK-Rezidiv war im kontralateralen Level II lokalisiert. Auch dieser Patient wurde bei initial ausschließlich ipsilateraler Lymphknotenmetastasierung, die mit kapselüberschreitendem Wachstum ausgedehnt war, mit 63,9 Gy in dieser Region (ZV1) behandelt. Das Rezidiv lag kontralateral mit weniger als 20% seines Volumens innerhalb der 95%-Isodose des PV2 (54 Gy) und war damit „out of field“. Bussels et al 2004 wies auf die prognostische Bedeutung des kontralateralen Lymphknotenbefalls im Level II hin wobei in dieser Studie nur vier Patienten mit einer IMRT behandelt wurden (Bussels et al., 2004).

Lokoregionäres Rezidiv

Das einzige lokoregionäre Rezidiv war im Bereich des postoperativen Tumorbettes bei primärem Wangenschleimhautkarzinom sowie im Bereich der supraklavikulären Lymphknoten und des Musculus sternocleidomastoideus ipsilateral lokalisiert. Obwohl über 95% des Volumens des Lokalrezidivs innerhalb der 95%-Isodose des PTV2 lag, wurden nodalen und Weichteilmetastasen marginal der Planungsvolumina nachgewiesen. Das sehr große Tumolvolumen legte nahe, dass die Metastasierung von den Lymphknoten im kaudalen Feldabschnitt Level III sich nach kaudal außerhalb des Bestrahlungsvolumens ausgedehnt war und dass es sich um ein initiales „in field“-Rezidiv handelte.

Lokalisation des Primärtumors als begünstigender Faktor für die Lokalrezidive

Bei 8/11 PatientInnen mit einem LR, LRR oder LK war der Primärtumor in der Mundhöhle lokalisiert. Drei von diesen PatientInnen entwickelten ein LR innerhalb von 10, 14 und 26 Monaten nach Therapieabschluss. Die Lymphknotenrezidive waren, wie erwartet, auf Level II lokalisiert. Die erhöhte Rezidivrate der Mundhöhlenkarzinome ist bereits seit vielen Jahren bekannt. Stromberger et al. spekulierten dass einerseits die Operationstechnik und andererseits die unsichere Reproduzierbarkeit der bei Bestrahlungsplanung festgelegten Lagerung durch die Beweglichkeit der Zunge einen Zusammenhang mit einem erhöhten Rezidivrisiko am Feldrand haben könnten (Stromberger et al., 2014).

V.4 Frührezidive bei Beginn der Bestrahlung

In den letzten 10 Jahren wurden zahlreichen Studien über die Häufigkeit, Lokalisation, Charakteristika und Therapie der lokoregionären Rezidive nach adjuvanter Radiotherapie veröffentlicht. Nun können auch Frührezidive im Zeitintervall zwischen

operativen Resektion des Primärtumors und Beginn der simultanen Bestrahlung auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurden sieben PatientInnen mit einem sogenannten Frührezidiv median 5,1 Wochen (Spanne: 4-6 Wochen) nach Operation separat untersucht. Die Häufigkeit solcher PatientInnen ist vergleichbar mit Angaben in der Literatur. Studer et al. untersuchten 116 PatientInnen mit einem OC, die eine primäre Tumorsektion erhielten. 17 PatientInnen (15%) entwickelten ein makroskopisches Frührezidiv im Zeitraum zwischen Operation und Beginn der IMRT (mittlere Zeit 6,2 Wochen; Spanne 4-10 Wochen). Zehn von diesen Frührezidiven waren im Bereich der Lymphabflusswege, zwei im postoperativen Tumorbett und fünf lokoregionär lokalisiert (Studer et al., 2012). Daly et al. 2011 untersuchten 37 Patienten mit einem fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom. 7,1 und 7,9 Wochen nach der Operation wurden zwei lokoregionäre Rezidive diagnostiziert, deren Therapie- und Tumorcharakteristika nicht erwähnt werden (Daly et al., 2011).

In dieser Arbeit entwickelte eine Patientin das Frührezidiv im Bereich der Lymphabflusswege und sechs Patienten sowohl im Bereich des ehemaligen Tumorbettes als auch nodal. Der Primärtumor war bei vier PatientInnen am Oro- und Hypopharynx, bei einer Patientin am Larynx und bei zwei PatientInnen in der Mundhöhle lokalisiert. Alle Karzinome wurden dem UICC Stadium IV zugeordnet. Fast alle PatientInnen hatten sowohl nodale Metastasen mit Kapseldurchbruch als auch einen histologischen Nachweis für postoperative Tumorreste an den Resektionsrändern. Alle PatientInnen erhielten eine kurativ intendierte Radiochemotherapie mit einer Strahlendosis von median 69 Gy im ZV1 und 60 Gy im ZTV2. Das Gesamtüberleben nach der letzten Bestrahlung betrug median sieben Monate (Spanne 3-29 Monate) und das 1-Jahres-Überleben 37,5%. Studer et al. behandelten alle PatientInnen mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 70 Gy im ZV1 und von 54 Gy im ZV2. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben dieser PatientInnen lag bei 30%. Die schlechte Überlebensrate der PatientInnen mit einem Frührezidiv wurde von den Autoren auf die Tumoraggressivität zurückgeführt (Studer et al., 2012). Über den möglichen Vorteil einer Re-Operation gegenüber der kurativen Bestrahlung lässt sich nur spekulieren. Ein Vorteil ist wegen der hohen Rezidivneigung der Tumoren und der Verzögerung der adjuvanten Radiochemotherapie durch die nötige Wundheilung unwahrscheinlich. Nach meinem Wissen gibt es keine Vergleichstudien zum Ausgang einer postoperativen IMRT gegenüber einer Nachresektion der Frührezidive.

V 5 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind die niedrige Patientenzahl und die relativ begrenzte Beobachtungszeit wobei die Analyse der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit vielen anderen retrospektiven Studien vergleichbar ist (Chan et al., 2013; Eisbruch et al., 2004; Yao et al., 2012; Yao et al., 2005).

VI Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die postoperative intensitätsmodulierte Radiotherapie vergleichbare Ergebnisse mit den veröffentlichten Studien in Bezug auf das 2-Jahres-Überleben und das lokoregionäre rezidivfreie und Fernmetastasenfreie Überleben liefert. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Tumor- und Therapiecharakteristika als Risikofaktoren im Gegensatz zu vielen Studien nachgewiesen werden, eventuell aufgrund des relativ kleinen Kollektivs oder auch wegen der kontinuierlichen Optimierung der Therapiekonzepte bei PatientInnen mit erhöhtem Rezidivrisiko. Von den 11 aufgetretenen Rezidiven waren fünf im postoperativen Tumorbett, vier im Bereich der regionären Lymphknoten und nur ein Rezidiv lokoregionär lokalisiert. Für ein Rezidiv lagen keine ausreichenden Informationen vor. Die Rezidive traten in dieser Arbeit gehäuft (jedoch statistisch nicht signifikant) bei PatientInnen mit einem Mundhöhlenkarzinom auf. Die meisten Rezidive waren mit $\geq 95\%$ ihres Volumens innerhalb der 95%-Isodosis des PTV lokalisiert und wurden somit der Literatur entsprechend als „in field“ beschrieben. In Bezug auf das 2-Jahres-Überleben zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose für die PatientInnen mit einem lokalen bzw. lokoregionären Rezidiv im Vergleich zu den rezidivfreien PatientInnen.

Für die Therapie der PatientInnen mit postoperativen Frührezidiven existieren keine prospektiven Studien und nur wenige retrospektive Studien. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse nach kurativ intendierter Therapie eines lokoregionären Frührezidivs bei sieben PatientInnen untersucht. Es zeigte sich, dass die kurativ intendierte Radiochemotherapie mit einem Gesamtüberleben von median sieben Monaten korreliert. Der Verlauf bei zwei Patienten war von früher Fernmetastasierung charakterisiert.

VII Literaturverzeichnis

- Ang, K. K., Trotti, A., Brown, B. W., Garden, A. S., Foote, R. L., Morrison, W. H., Geara, F. B., Klutch D. W., Goepfert H., Peters, L. J. (2001). Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 51, 571–578. [http://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01690-X](http://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01690-X)
- Bernier, J., & Cooper, J. S. (2005). Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *The Oncologist*, 10, 215–224. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-215>
- Bernier, J., Domette, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefèbvre, J.-L., Greiner, R. H., Giralt J., Maingon P., Rolland F., Bolla M., Cognetti F, Bourhis J., Kirkpatrick A., van Glabbeke, M. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350, 1945–1952. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>
- Binahmed, A., Nason, R. W., & Abdoh, A. A. (2007). The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncology*, 43, 780–784. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.001>
- Bosetti, C., Gallus, S., Trichopoulou, A., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 12, 1091–1094. Retrieved from <Go to ISI>://000186153500021
- Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Airoldi, L., & La Vecchia, C. (2002). Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *British Journal of Cancer*, 87, 1230–1233. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600639>
- Boysen, M., Lövdal, O., Tausjö, J., & Winther, F. (1992). The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 28, 426–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591057>
- Bussels, B., Maes, A., Hermans, R., Nuyts, S., Weltens, C., & Van Den Bogaert, W. (2004). Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 72, 119–127. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.03.014>
- Chajon, E., Lafond, C., Louvel, G., Castelli, J., Williaume, D., Henry, O., Jégoux F.,

- Vauléon E., Manens J.P., Le Prisé E., de Crevoisier, R. (2013). Salivary gland-sparing other than parotid-sparing in definitive head-and-neck intensity-modulated radiotherapy does not seem to jeopardize local control. *Radiation Oncology (London, England)*, 8, 132. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-8-132>
- Chan, A. K., Huang, S. H., Le, L. W., Yu, E., Dawson, L. A., Kim, J. J., John Cho B.C., Bayley A.J., Ringash J., Goldstein D., Chan K., Waldron J., O'Sullivan B., Cummings B., Hope, A. J. (2013). Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncology*, 49(3), 255–60. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.09.006>
- Chao, K. S. C., Ozyigit, G., Blanco, A. I., Thorstad, W. L., Deasy, J. O., Haughey, B. H., Spector G.J., Sessions, D. G. (2004). Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of tumor volume. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59, 43–50. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.004>
- Chao, K. S. C., Wippold, F. J., Ozyigit, G., Tran, B. N., & Dempsey, J. F. (2002). Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 53, 1174–1184. [http://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02881-X](http://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02881-X)
- Chen, A. M., Farwell, D. G., Luu, Q., Chen, L. M., Vijayakumar, S., & Purdy, J. A. (2011). Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80, 1423–1429. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.011>
- Chen, P.-Y., Chen, H. H. W., Hsiao, J.-R., Yang, M.-W., Hsueh, W.-T., Tasi, S.-T., Lin F.C., Wu, Y.-H. (2012). Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncology*, 48(8), 747–52. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.02.010>
- Commowick, O., Grégoire, V., & Malandain, G. (2008). Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images. *Radiotherapy and Oncology*, 87(2), 281–289.
- Cooper, J., & Pajak, T. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *England Journal of Medicine*, 350, 1937–44. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
- Daly, M. E., Le, Q. T., Jain, A. K., Maxim, P. G., Hsu, A., Loo, B. W., Kaplan M.J.,

- Fischbein N.J., Colevas A.D., Pinto H., Chang, D. T. (2011). Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. *Head and Neck*, 33, 103–111. <http://doi.org/10.1002/hed.21406>
- Daly, M. E., Lieskovsky, Y., Pawlicki, T., Yau, J., Pinto, H., Kaplan, M., Fee W.E., Koong A., Goffinet D.R., Xing L., Le, Q. (2007). Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 29, 211–20. <http://doi.org/10.1002/hed.20505>
- Eisbruch, A., Dawson, L. A., Kim, H. M., Bradford, C. R., Terrell, J. E., Chepeha, D. B., Teknos T.N., Anzai Y., Marsh L.H., Martel M.K., Ten Haken R.K., Wolf G.T., Ship, J. A. (1999). Conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer: the potential for improved target irradiation, salivary gland function, and quality of life. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, 53, 271–275.
- Eisbruch, A., Kim, H. M., Terrell, J. E., Marsh, L. H., Dawson, L. A., & Ship, J. A. (2001). Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50, 695–704. [http://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01512-7](http://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01512-7)
- Eisbruch, A., Marsh, L. H., Dawson, L. A., Bradford, C. R., Teknos, T. N., Chepeha, D. B., Worden F.P., Urba S., Lin A., Schipper M.J., Wolf, G. T. (2004). Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: Implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59, 28–42. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.10.032>
- Fietkau, R., Lautenschläger, C., Sauer, R., Dunst, J., Becker, A., Baumann, M., ... Iro, H. (2006). Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3. In *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* (p. vol. 24 no. 18_suppl 5507).
- Gomez, D. R. . D. R., Zhung, J. E. J. E. . E., Gomez, J. J. ., Chan, K. K. ., Wu, A. J. A. J. . J., Wolden, S. L. . L. S. L., Pfister D.G., Saha A., Shah J.P., Kraus D.H., Wong R.J., Lee, N. Y. N. Y. . Y. (2009). Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73, 1096–1103. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.05.024>
- Grégoire, V., Ang, K., Budach, W., Grau, C., Hamoir, M., Langendijk, J. a, Lee A., Le

- Q.T., Maingon P., Nutting C., O'Sullivan B., Porceddu S.V., Lengele, B. (2014). Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 110(1), 172–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183870>
- Grégoire, V., Levendag, P., Ang, K. K., Bernier, J., Braaksma, M., Budach, V., Chao C., Coche E., Cooper J.S., Cosnard G., Eisbruch A., El-Sayed S., Emami B., Grau C., Hamoir M., Lee N., Maingon P., Muller K., Reychler, H. (2003). CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*.
- Huang, J., Barbera, L., Brouwers, M., Browman, G., & Mackillop, W. J. (2003). Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 555–563. <http://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.171>
- IARC., I. A. for R. on C. W. H. O. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Retrieved from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?
- Kademani, D., Bell, R. B., Bagheri, S., Holmgren, E., Dierks, E., Potter, B., & Homer, L. (2005). Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: The influence of histologic grade. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.011>
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14, 467–475. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>
- Le Tourneau, C., Velten, M., Jung, G.-M., Bronner, G., Flesch, H., & Borel, C. (2005). Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head & Neck*, 27(9), 801–8. <http://doi.org/10.1002/hed.20254>
- Lengelé, B., Hamoir, M., Scalliet, P., & Grégoire, V. (2007). Anatomical bases for the

- radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 85(1), 146–155. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.02.009>
- Levendag, P. (2010). CT-based delineation of lymph node levels in the N0 neck: DAHANCA , EORTC , GORTEC , RTOG consensus guidelines . Vincent Grégoire , Radiation Oncology. *Head Neck Surgery*, 73(2), 260–5. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.10.027>
- Liao, C.-T., Wang, H.-M., Chang, J. T.-C., Ng, S.-H., Hsueh, C., Lee, L.-Y., Lin C.H., Chen I.H., Huang S.F., Yen, T.-C. (2007). Analysis of risk factors for distant metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 110, 1501–1508. <http://doi.org/10.1002/cncr.22959>
- Mundhöhlenkarzinom Leitlinie. (2012).
- Paleri, V., Wight, R. G., Silver, C. E., Haigentz, M., Takes, R. P., Bradley, P. J., Rinaldo A., Sanabria A., Bien S.Ferlito, A. (2010). Comorbidity in head and neck cancer: A critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncology*. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.07.008>
- Peters, L. J., Goepfert, H., Ang, K. K., Byers, R. M., Maor, M. H., Guillaumondegui, O., Morrison W.H., Weber R.S., Garden A.S., Frankenthaler, R. A. (1993). Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 26, 3–11. [http://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90167-T](http://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90167-T)
- QTL, S., Daly, M. E., Le, Q.-T., Kozak, M. M., Maxim, P. G., Murphy, J. D., Hsu A., Loo B.W. Jr., Kaplan M.J., Fischbein N.J., Chang, D. T. (2011). Intensity-modulated radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure and predictors of local control. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80, 1412–1422. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.031>
- Rosenthal, D. I., Liu, L., Lee, J. H., Vapiwala, N., Chalian, A. A., Weinstein, G. S., Chilian I., Weber R.S., Machtay, M. (2002). Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*, 24, 115–126. <http://doi.org/10.1002/hed.10038>
- Shakam, A., Scrimger, R., Liu, D., Mohamed, M., Parliament, M., Field, G. C., El-Gayed A., Cadman P., Jha N., Warkentin H., Skarsgard D., Zhu Q., Ghosh, S. (2011). Dose-volume analysis of locoregional recurrences in head and neck IMRT, as

- determined by deformable registration: a prospective multi-institutional trial. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 99(2), 101–7. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.008>
- Sobin L, Gospodarowicz M, W. C. (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition.
- Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2009). *TNM classification of malignant tumours. Clinical Oncology* (Vol. 10).
- Stromberger, C., Jann, D., Becker, E. T., Raguse, J. D., Tinhofer, I., Marnitz, S., & Budach, V. (2014). Adjuvant simultaneous integrated boost IMRT for patients with intermediate- And high-risk head and neck cancer: Outcome, toxicities and patterns of failure. *Oral Oncology*, 50(11), 1114–1121. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.006>
- Studer, G., Brown, M., Bredell, M., Graetz, K. W., Huber, G., Linsenmeier, C., Najafi Y., Riesterer O., Rordorf T., Schmid S., Chang, D. T. (2012). Follow up after IMRT in oral cavity cancer: update. *Radiation Oncology (London, England)*, 7, 84. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-7-84>
- Studer, G., Huguenin, P. U., Davis, J. B., Kunz, G., Lütolf, U. M., & Glanzmann, C. (2006). IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiation Oncology (London, England)*, 1, 7. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-1-7>
- Teymoortash, A., & Werner, J. A. (2012). Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 11, Doc04. <http://doi.org/10.3205/cto000086>
- Toledano, I., Graff, P., Serre, A., Boisselier, P., Bensadoun, R.-J., Ortholan, C., Pommier P., Racadot S., Calais G., Alfonsi M., Favrel V., Giraud P., Lapeyre, M. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 103(1), 57–62. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.010>
- Tribius, S., & Bergelt, C. (2011). Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treatment Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.01.004>

- Turaka, A., Li, T., Sharma, N. K., Li, L., Nicolaou, N., Mehra, R., Burtneess B., Cohen R.B., Lango M.N., Horwitz E.M., Ridge J.A., Feigenberg, S. J. (2010). Increased recurrences using intensity-modulated radiation therapy in the postoperative setting. *American Journal of Clinical Oncology*, 33(6), 599–603. <http://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181c4c3cc>
- Vorwerk, H., & Hess, C. F. (2011). Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiation Oncology (London, England)*, 6, 97. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-6-97>
- Wang, Z.-H., Yan, C., Zhang, Z.-Y., Zhang, C.-P., Hu, H.-S., Tu, W.-Y., Kirwan J., Mendenhall W.M. (2013). Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head & Neck*, 49(3), 255–60. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.011>
- Wu, B., McNutt, T., Zahurak, M., Simari, P., Pang, D., Taylor, R., & Sanguineti, G. (2012). Fully automated simultaneous integrated boosted-intensity modulated radiation therapy treatment planning is feasible for head-and-neck cancer: A prospective clinical study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.06.047>
- Yao, M., Chang, K., Funk, G. F., Lu, H., Tan, H., Wacha, J., Dornfeld K.J. Buatti, J. M. (2007). The Failure Patterns of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma After Intensity-Modulated Radiotherapy-The University of Iowa Experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67, 1332–1341. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.030>
- Yao, M., Dornfeld, K. J., Buatti, J. M., Skwarchuk, M., Tan, H., Nguyen, T., Wacha J., Bayouth J.E., Funk G.F., Smith R.B., Graham S.M., Chang K., Hoffman, H. T. (2005). Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(2), 410–21. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.025>
- Yao, M., Karnell, L. H., Funk, G. F., Lu, H., Dornfeld, K., & Buatti, J. M. (2007). Health-Related Quality-of-Life Outcomes Following IMRT Versus Conventional Radiotherapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 69, 1354–1360. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.003>
- Yao, M., Lu, M., Savvides, P. S., Rezaee, R., Zender, C. A., Lavertu, P., Buatti J.M.,

MacHtay, M. (2012). Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 83, 684–689.
<http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.014>

VIII Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u> : Klassifikation Lymphknotenlevel nach Robbins	14
<u>Abbildung 2</u> : Altersverteilung im Verhältnis zum Geschlecht.....	22
<u>Abbildung 3</u> : Tumorlokalisierung im Verhältnis zum Geschlecht.	23
<u>Abbildung 4</u> : Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier je Risikogruppe.....	33
<u>Abbildung 5</u> : Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier mit und ohne Risikofaktor.	34
<u>Abbildung 6</u> : Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors.....	35
<u>Abbildung 7</u> : Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs (wird mit „ja“ bezeichnet) in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors.....	37
<u>Abbildung 8</u> : Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier der PatientInnen mit und ohne lokalem/lokoregionärem Rezidiv.	39
<u>Abbildung 9</u> : Lokoregionäre Tumorkontrolle nach Kaplan-Meier in den Risikogruppen.	55
<u>Abbildung 10</u> : Fernmetastasenfreies Überleben nach Kaplan-Meier in den Risikogruppen.	56

IX Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient- und Tumorcharakteristika der Risikogruppen (Gruppe A).	24
Tabelle 2: Tumorlokalisierung in den Risikogruppen (Gruppe A).....	24
Tabelle 3: T-Klassifikation in den Risikogruppen (Gruppe A).	24
Tabelle 4: Nodalstatus in den Risikogruppen (Gruppe A).....	25
Tabelle 5: Tumorstadien UICC in den Risikogruppen (Gruppe A).....	25
Tabelle 6: Tumorstadien UICC und Risikofaktoren der Risikogruppen (Gruppe A).....	25
Tabelle 7: „Close margin“ und mikroskopischer Tumornachweis in den Tumorrandschnitten der PatientInnen aller drei Risikogruppen (Gruppe A).....	26
Tabelle 8: Tumorcharakteristika der PatientInnen mit Frührezidiv (Gruppe B).	26
Tabelle 9: Strahlendosis, Dauer der Therapie und Zeitintervalle in den Risikogruppen (Gruppe A)	29
Tabelle 10: Art der Operation und Chemotherapie in den Risikogruppen (Gruppe A). .	30
Tabelle 11: Bestrahlungsvolumen der Lymphabflusswege, simultan integrierter Boost und Parotisschonung in den Risikogruppen (Gruppe A).....	30
Tabelle 12: Therapiecharakteristika und Überlebenszeit (in Monaten) der PatientInnen der Gruppe B.	31
Tabelle 13: Gesamtüberleben innerhalb der Risikogruppen (Gruppe A).....	32
Tabelle 14: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zu den Tumorcharakteristika des Primärtumors (Gruppe A)	36
Tabelle 15: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zu den Risikofaktoren (Gruppe A).	37
Tabelle 16: Häufigkeit des lokalen/lokoregionären Rezidivs in Relation zur Parotisschonung, Dauer der Radiotherapie, Art der Bestrahlung der Lymphabflusswege, Chemotherapie und zum simultan integrierten Boost (Gruppe A)	38
Tabelle 17: Tumorcharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv	45
Tabelle 18: Therapiecharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv	46
Tabelle 19: Tumor- und Therapiecharakteristika der PatientInnen mit lokalem/lokoregionärem Rezidiv	47
Tabelle 20: Tumor- und Therapiecharakteristika der PatientInnen mit Frührezidiv	52

Tabelle 21a: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 in Bezug auf die Therapiecharakteristika, das Gesamtüberleben (GÜ) und die lokoregionäre Kontrolle (LRK) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (Teil 1).....	58
Tabelle 21b: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 in Bezug auf die Therapiecharakteristika, das Gesamtüberleben (GÜ) und die lokoregionäre Kontrolle (LRK) bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (Teil 2).....	59
Tabelle 22a: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 bezüglich der Tumor- und Therapiecharakteristika und der Risikofaktoren bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (Teil 1).....	60
Tabelle 22b: Vergleich von ausgewählten Studien von 2004 bis 2014 bezüglich der Tumor- und Therapiecharakteristika und der Risikofaktoren bei PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (Teil 2).....	60
Tabelle 23: Vergleich von ausgewählten Studien zur adjuvanten IMRT von PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich. Tumorlokalisation, Therapiecharakteristika und Therapieergebnis.....	62

Anhang

Tab. A: TNM-Klassifikation von Lippen-, Mundhöhlenkarzinomen nach dem TNM-System der UICC (Sobin, Gospodarowicz, & Wittekind, 2009)

T – Primärtumor Lippe, Mundhöhle	
T1	Tumor kleiner/gleich 2cm
T2	Tumor größer als 2cm, aber kleiner als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor größer als 4cm
T4a	Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder Haut (Kinn oder Nase) Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tab. B: TNM-Klassifikation von Oropharynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC (Sobin et al., 2009)

T – Primärtumor Oropharynx	
T1	Tumor kleiner/gleich 2cm
T2	Tumor größer als 2cm, aber kleiner als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor größer als 4cm
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Proc. pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus medialis, Lamina lateralis des Proc. pterygoideus medialis, Schädelbasis oder umschließt A. carotis interna

Tab. C: TNM-Klassifikation von Hypopharynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC (Sobin et al., 2009)

T – Primärtumor Hypopharynx	
T1	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und 2cm groß oder kleiner
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk oder einen benachbarten Bezirk oder ist größer als 2cm, aber kleiner als 4cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor größer als 4cm oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z.B. Schild- oder Ringknorpel, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses (gerade Halsmuskulatur und subkutanes Fett)
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Tab. D: TNM-Klassifikation von Larynxkarzinomen nach dem TNM-System der UICC (Sobin et al., 2009)

T – Primärtumor Larynx	
T1	<p><u>Supraglottis</u>: Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit</p> <p><u>Glottis</u>: T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt, mit normaler Beweglichkeit T1b Tumorbefall beider Stimmlippen, mit normaler Beweglichkeit</p> <p><u>Subglottis</u>: Tumor auf die Subglottis beschränkt</p>
T2	<p><u>Supraglottis</u>: Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis, ohne Fixation des Hemilarynx</p> <p><u>Glottis</u>: Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder auf Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit</p> <p><u>Subglottis</u>: Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit</p>
T3	<p><u>Supraglottis</u>: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, und/oder des präepiglottischen Bezirks und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)</p> <p><u>Glottis</u>: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks und/oder des präepiglottischen Bezirks und/oder des paraglottischen Raums mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)</p> <p><u>Subglottis</u>: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation</p>
T4a	Supraglottis, Glottis und Subglottis: Tumor infiltriert durch den Ringknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfs aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses mit eingeschlossener äußerer Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Supraglottis, Glottis und Subglottis: Tumor infiltriert Prävertebralraum und mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tab. E: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx nach dem TNM-System der UICC (Sobin et al., 2009)

N – regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3cm oder kleiner in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, größer als 3cm, aber kleiner als 6cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralem Lymphknoten, keine größer als 6cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine größer als 6cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, größer als 6cm in größter Ausdehnung

Tab. F: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx nach dem TNM-System der UICC (Sobin et al., 2009)

M - Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tab. G: Einteilung des Resektionsgrades innerhalb des TNM-Systems der UICC (Sobin et al., 2009)

R- Resektionsgrad	
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Tab. H: Einteilung des histopathologischen Gradings innerhalb des TNM-Systems der UICC (Sobin et al., 2009)

G- Histopathologisches Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tab. I: Stadiengruppierung der Kopf und Halstumoren innerhalb des TNM-Systems der UICC (Sobin et al., 2009)

Stadien AJCC	TNM
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0; T1–3 N1 M0
IVA	T4 N0/1 M0; T1–4 N2 M0
IVB	T1–4 N3 M0
IVC	T1–4 N0–3 M1

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christina Panelli, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Eine retrospektive Studie im Zeitraum von 2009- 2012“ 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 Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Frau PD. Dr. Ulrike Höller möchte ich für die freundliche Überlassung des sehr interessanten Themas herzlich danken. Ich verdanke ihr darüber hinaus jede hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv und warmherzig begleitet.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. Seidel, Leitender Oberarzt der HNO-Klinik des Unfallkrankenhauses und Herrn Dr. med. Birke, Oberarzt der HNO-Klinik der Parkklinik Weißensee, die wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen haben. Dankbar bin ich auch für die Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Niedobitek und sein ärztliches Team, insbesondere Frau Franziska Hauck, die mir freundlicherweise die wichtigen immunhistologischen Daten zur Verfügung stellte.

Für die Hilfeleistung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Bernd Schicke, Berlin ganz herzlich bedanken.