

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit simultaner Chemotherapie bei
Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-/Hals-Region –
Eine retrospektive, monozentrische Analyse zum Überleben und zu Akut- und
Spätnebenwirkungen.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Leonie Sophie Förster geb. Bessert-Nettelbeck
aus Braunschweig

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt.....	1
1.1	Deutsch.....	1
1.2	Englisch.....	3
2	Einleitung.....	5
2.1	Hintergrund.....	5
2.2	Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-/Hals-Tumoren.....	7
2.3	Tumorklassifikation.....	8
2.3.1	Anatomische Definition der Tumorlokalisationen.....	8
2.3.1.1	Nasopharynxkarzinom.....	8
2.3.1.2	Oropharynxkarzinom.....	8
2.3.1.3	Hypopharynxkarzinom.....	8
2.3.1.4	Mundhöhlenkarzinom.....	8
2.3.2	Anatomische Definition der zervikalen Lymphknotenlevel.....	9
2.4	Prognose.....	10
2.5	Diagnostik.....	12
2.6	Therapieoptionen bei malignen Tumoren der K-/H-Region.....	13
2.6.1	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT).....	15
2.7	Ziel der Arbeit.....	20
3	Methoden.....	21
3.1	Patientenselektion.....	21
3.2	Strahlentherapie.....	21
3.2.1	Patientenlagerung, Bestrahlungsplanung, Zielvolumendefinition.....	21
3.2.2	Dosiskonzepte.....	26
3.2.2.1	Hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie (HART).....	26
3.2.2.2	Simultaner integrierter Boost (SIB).....	26
3.2.3	Planung und Durchführung der Strahlentherapie.....	27
3.3	Chemotherapie.....	29
3.3.1	Cisplatin.....	30
3.3.2	5-Fluorouracil (5-FU).....	30
3.3.3	Mitomycin C (MMC).....	30
3.3.4	Cetuximab (Erbix®).....	31
3.4	Nachsorge.....	31

3.4.1	Überlebensdaten	31
3.4.2	Akutnebenwirkungen	32
3.4.3	Spätnebenwirkungen	34
3.4.4	Parotisschonung	34
3.4.5	Gewichtsverlust.....	34
3.4.6	Allgemeinzustand.....	34
3.5	Datenerfassung	34
3.5.1	Subgruppenanalyse.....	35
3.6	Statistische Auswertung	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Gesamtes Kollektiv.....	36
4.1.1	Patientencharakteristika	37
4.1.2	Therapieregime.....	39
4.1.2.1	Strahlentherapie	39
4.1.2.2	Chemotherapie	40
4.1.3	Überlebensdaten.....	41
4.1.3.1	Rezidivfreies Überleben.....	41
4.1.3.2	Metastasenfreies Überleben	42
4.1.3.3	Krankheitsfreies Überleben	43
4.1.3.4	Gesamtüberleben.....	44
4.1.4	Nebenwirkungen	45
4.1.4.1	Akutnebenwirkungen.....	45
4.1.4.2	Spätnebenwirkungen.....	46
4.1.5	Gewichtsverlust.....	47
4.1.6	Parotisschonung	47
4.2	Subgruppenanalyse der Patienten mit Oropharynxkarzinomen	48
4.2.1	Patientencharakteristika	49
4.2.2	Therapieregime.....	50
4.2.2.1	Strahlentherapie	50
4.2.2.2	Chemotherapie	51
4.2.3	Rezidivfreies Überleben.....	52
4.2.4	Metastasenfreies Überleben	53
4.2.5	Krankheitsfreies Überleben.....	54
4.2.6	Gesamtüberleben.....	55

4.2.7	Akutnebenwirkungen	56
4.2.8	Spätnebenwirkungen	56
5	Diskussion	58
6	Zusammenfassung	73
7	Literaturverzeichnis	74
8	Anhang	84
8.1	Tabellenverzeichnis	84
8.2	Abbildungsverzeichnis	84
8.3	UICC: TNM-Status und Stadieneinteilung.....	85
8.3.1	Nasopharynxkarzinom, PT	85
8.3.2	Nasopharynxkarzinom, LKM.....	86
8.3.3	Nasopharynxkarzinom, UICC-Stadien.....	86
8.3.4	Oropharynxkarzinom, PT	86
8.3.5	Hypopharynxkarzinom, PT	87
8.3.6	Mundhöhlenkarzinom, PT	87
8.3.7	Oro-, Hypopharynx-, Mundhöhlenkarzinom, LKM.....	87
8.3.8	Oro-, Hypopharynx-, Mundhöhlenkarzinom, UICC-Stadien.....	88
8.4	Fax Meldebogen zur Erhebung des aktuellen Status.....	89
8.5	Ausschnitt aus CTCAEv.3.0 zur Erhebung der Nebenwirkungen	90
8.6	Danksagung	92
8.7	Lebenslauf	93
8.8	Eidesstattliche Versicherung	94

Abkürzungen

3D-CRT	Dreidimensionale-konventionelle Radiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
abs.	absolut
AK	Antikörper
AZ	Allgemeinzustand
BÄD	Biologisch äquivalente Dosis
Ca	Karzinom
CDDP	Cis-Diamminedichloroplatinum / Cisplatin
ChT	Chemotherapie
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive pulmonary disease / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Konventionelle Radiotherapie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
CUP	Cancer of Unknown Primary
DFS	Disease Free Survival / Krankheitsfreies Überleben
dl	deziliter
Dmax	Maximaldosis
Dmean	Mittlere Dosis
Dmin	Minimaldosis
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECE	extracapsular extension
ED	Einzeldosis
ED	Erstdiagnose
EGFR	Epithelial growth factor receptor
FFM	Freedom From Metastasis / Metastasenfreies Überleben
FU	Follow up
g	gramm
¹⁸ FDG-PET	¹⁸ Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie
GD	Gesamtdosis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gl. / Gll.	Glandula / Glandulae
Gy	Gray

Abkürzungen

GTV	Gross Tumor Volume
GÜ	Gesamtüberleben
HART	Hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-, Nasen-, Ohren
HP	Hyperpigmentierung
HPV-16	Humanes Papillomavirus Typ 16
Hypo	Hypopharynx
IchT	Induktionstherapie
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
i.v.	intra venös
KFÜ	krankheitsfreies Überleben
K-/H-	Kopf-/Hals-
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Karnofsky Index
KOF	Körperoberfläche
LASCCHN	Locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck
LC	Local Control / Lokale Kontrolle
LJ	Lebensjahr(e)
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastasen
LÖ	Lymphödem
LQ	Lebensqualität
LRK/LRC	lokoregionäre Kontrolle/Locoregional Control
M. / m.	Musculus / muscle
MFÜ	Metastasenfreies Überleben
mg	milligramm
MH	Mundhöhle
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
ml	milliliter
MMC	Mitomycin C
MPE	Medizinphysikexperte
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Naso	Nasopharynx

Abkürzungen

nl	nanoliter
NNH	Nasennebenhöhle(n)
OAR	organ at risk
OS	Overall Survival / Gesamtüberleben
PECA	Plattenepithelkarzinom
PEG	PEG-Sonde
Pl.	Plexus
Pt	Patient
PT	Primärtumor
PTV	Planning Target Volume
RAT	Radioantikörpertherapie
RNS	Ribonukleinsäure
RCT	Radiochemotherapie
RFÜ	rezidivfreies Überleben
RT	Radiotherapie
SIB	Simultan integrierter Boost
Tx	Tumor
u.a.	unter anderem
V	Volumen
V.	Vena
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
w	Woche/week
ZV	Zielvolumen

1 Abstrakt

1.1 Deutsch

Die Rolle der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit simultaner Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-/Halsregion –

Eine retrospektive, monozentrische Analyse zum Überleben, Akut- und Spätnebenwirkungen.

Leonie Förster

Hintergrund und Ziele:

Bei Patienten (Pt) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem PECA der Kopf-Halsregion ist die kombinierte Radiochemotherapie derzeit weltweit Behandlungsstandard. Durch die IMRT ist eine verbesserte Schonung der Risikoorgane bei äquivalenter Bestrahlungsdosis im Tumor möglich geworden.

Ziel dieser Arbeit ist die Erhebung der Überlebensdaten sowie die Evaluation der Akut- und Spätnebenwirkungen bei Pt mit lokal fortgeschrittenem PECA der Kopf-/Halsregion, die an der Charité mit einer IMRT behandelt worden sind.

Material und Methoden

Zwischen Januar 2000 und August 2010 wurden retrospektiv 138 Pt mit fortgeschrittenem PECA des Naso-, Oro-, Hypopharynx- oder der Mundhöhle, die mittels IMRT und simultaner Chemo-/Antikörpertherapie behandelt wurden, ausgewertet. Die mediane Gesamtdosis lag bei 72 Gy (66,4 - 74,8 Gy). Standardmäßig wurde eine 7-Felder IMRT-Technik verwendet. Akut- und Spätnebenwirkungen wurden anhand der CTCAEv3.0 beurteilt. Es erfolgte eine Auswertung des Subkollektivs der Patienten mit Oropharynxkarzinom.

Ergebnisse

Es wurden 138 Pt behandelt, 29 weiblich (21%) und 109 männlich (79%), mit einem medianen Alter von 58,9 Jahren (39-85 LJ). Das mediane Follow-up (FU) betrug 15,5 Monate (1-83 Mo). Ausgewertet wurden 16 Naso- (11,6%), 66 Oro- (47,8%), 23 Hypopharynx- (16,7%) und 33

Mundhöhlenkarzinome (23,9%). UICC Stadien: 2 Pt (1,4%) Stadium II, 17 Pt (12,3%) Stadium III und 119 (86,2%) Pt Stadium IV.

Akutnebenwirkungen nach Therapieende Grad III sahen wir 49 Mucositiden (35,5%), 41 Erytheme (29,7%), 72 Dysphagien (52,2%), 10 Xerostomien Grad III (7,2%) und 65 Dysgeusien (47,1%) Grad II. An Grad IV Akutnebenwirkungen trat eine Dysphagie auf. Zum Zeitpunkt des letzten FU zeigten sich an schweren Spätnebenwirkungen Grad III 22 Dysphagien (17,3%) und eine Grad IV Dysphagie, die durch Tumorprogress bedingt war sowie eine Xerostomie (0,8%) Grad III und neun Dysgeusien Grad II (7%). Bei drei Pt (2,4%) trat posttherapeutisch eine Osteoradionekrose auf.

In 65 Fällen (47,1%) konnte eine einseitige (n=58; 89%) oder beidseitige (n=7; 11%) Parotisschonung erfolgen.

Die 2- und 3-Jahres Überlebensdaten für lokoregionäre Kontrolle, metastasenfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben lagen bei 87% und 81%, 76% und 68%, 56% und 50,5% sowie 62% und 59%.

Diskussion, Fazit

Insgesamt konnten wir ein mit der Literatur vergleichbares Überleben der behandelten Patienten mit fortgeschrittenem PECA der Kopf-Halsregion bei einer geringen Rate an schweren Spätnebenwirkungen erreichen. Die IMRT ist gut geeignet zur Verbesserung der therapeutischen Quotienten mit Minimierung der Dosisbelastung an den Risikoorganen und gleichzeitig Maximierung der Tumorkontrolle.

1.2 Englisch

The impact of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concomitant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck – a retrospective, monocentric analysis in terms of survival, acute and late morbidities.

Leonie Förster

Background

In patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN) a combined chemoradiation is a worldwide standard of care. IMRT allows a efficient sparing of organs at risk (OAR) without compromising the tumour dose. This analysis presents data in terms of survival, acute and late morbidity in LASCCHN patients treated with IMRT at the Charité university hospital.

Material and Methods

We assessed retrospectively a data set of 138 pts with squamous cell carcinoma of the naso-, oro- and hypopharynx as the oral cavity treated with IMRT and concomitant chemo- or Cetuximab treatment between January 2000 and August 2010. The median tumour dose administered was 72 Gy (66,4 - 74,8 Gy) with a 7-field-IMRT-technique. Acute and late morbidity was evaluated on the basis of CTCAEv3.0. We also assessed a subgroup of oropharyngeal cancer patients.

Results

138 pts have been treated, 29 female (21%) and 109 male (79%), with a median age of 58.9 (39-85 y) years. The median follow up (FU) was 15.5 months (1-83 mo). We treated 16 naso- (11.6%), 66 oro- (47.8%), 23 hypopharynx- (16.7%) and 33 oral cavity carcinomas (23.9%). The UICC stage was for two patients (1.4%) stage II, 17 patients (12.3%) stage III and 119 patients (86.2%) stage IV. We observed grade III acute toxicities like mucositis in 49 (35.5%), erythema in 41 (29.7%), dysphagia in 72 (52.2%), xerostomia in 10 (7.2%) und grade II dysgeusia in 65 (47.1%) of all patients. In terms of late morbidities there were 22 (17.3%) patients with grade III and in one case (0.8%, due to tumour progression) a grade IV dysphagia. Nine patients (7%) developed a grade II dysgeusia and three patients (2.4%) an osteoradionecrosis.

2- and 3-year locoregional control, metastasis free survival, disease free survival and overall survival was 87% and 81%, 76% and 68%, 56% and 50,5% and 62% and 59%, respectively.

Conclusion

We observed comparable survival figures as also published from the literature and low rates of late morbidities in the patients with LASCCHN treated with IMRT. IMRT is a reasonable choice in head and neck cancer patients in order to improve the therapeutic index by means of sparing organs at risk and maximizing tumour control.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Kopf-/Hals-Region (LASCCHN) haben trotz multimodaler Behandlungskonzepte eine schlechte Prognose [1]. Da Tumore der Kopf-/Hals-Region (K-/H-Region) häufig erst spät symptomatisch werden, liegt bei Erstdiagnose nicht selten schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor [2, 3]. Ätiologisch liegen den Erkrankungen häufig Nikotin- und Alkoholabusus [4] oder eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) [5] zu Grunde. Bedingt durch den sozioökonomischen Status und den Lebensstil bestehen bei den Patienten nicht selten multiple Nebenerkrankungen (z. B. COPD, KHK), sodass die Patienten trotz chirurgischer Resektabilität als internistisch inoperabel eingestuft werden.

Ist bei Patienten mit LASCCHN ein operatives Vorgehen zur Heilung des Tumors möglich, so wird immer eine R0-Resektion (Niedrig-Risiko-Situation) angestrebt. Je nach pTNM-Stadium und Resektionsrand ist bei intermediärem Risiko (pT3-4, > 2 Lymphknoten (LK), R0, ECE-) eine adjuvante Radiotherapie (RT), bei einer Hochrisiko-Konstellation (R1, R2, ECE+) eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) indiziert [6, 7]. Bei LASCCHN ist aufgrund des ausgedehnten Tumorbefundes und des angestrebten Organ- und Funktionserhalts die kurative kombinierte RCT oder eine Induktionstherapie (IChT) gefolgt von einer RCT oder Radioantikörpertherapie (RAT) einer alleinigen Operation überlegen [8, 9]. Budach et al. [10] konnten in einer Metaanalyse von 2006 bezüglich des Fraktionierungsmusters bei alleiniger Strahlentherapie in der primären Situation einen Vorteil für die unkonventionelle, hyperfraktionierte RT im Vergleich zur normofraktionierten RT zeigen. Ang et al. [11] zeigten dies bereits 2001 für die postoperative RT bei (LA)SCCHN.

Die alleinige hyperfraktionierte RT bewirkt, bei gleichzeitiger Reduktion der strahlenbedingten Spätfolgen an den Normalgeweben [12], über die damit verbundene Dosisescalation am Tumor und den befallenen Lymphknoten eine Wirkungsverstärkung [13]. Auch die moderat hyperfraktionierte akzelerierte RT (HART) ohne Reduktion der Gesamtdosis führt zu einer erheblichen Dosisintensivierung am Tumor und damit Hemmung der Tumorzell-Repopulierung. Daraus resultiert eine erhöhte Akuttoxizität und im Wesentlichen unveränderte Therapiespätfolgen bei reduzierter Gesamtbehandlungszeit. [14] Diese modifizierten Fraktionierungen führen zu einem verbesserten Therapieergebnis, das in Kombination mit einer

platinbasierten Chemotherapie (ChT) noch weiter verbessert werden kann. Im Update der Meta-Analyse (MACH-NC) von Pignon et al. [8] zum Stellenwert der Chemotherapie im K-/H-Bereich wurde gezeigt, dass die simultane RCT, im Vergleich zur alleinigen RT, sowohl die lokoregionäre Kontrolle als auch das Gesamt- und fernmetastasenfreie Überleben verbessert. Allerdings konnte auch ein signifikanter Anstieg an Akut- und Spätnebenwirkungen durch die simultane RCT beobachtet werden, der jedoch aufgrund der verbesserten Therapieergebnisse akzeptiert wird [15]. Derzeit gilt eine kombinierte RCT nach allen internationalen Leitlinien als Behandlungsstandard in der Therapie von Patienten mit LASCCHN [8].

Ist eine simultane RCT bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten, aufgrund schwerwiegender Nebenerkrankungen oder hohem Patientenalter nicht durchführbar, ist alternativ eine simultane RAT mit dem EGFR-Inhibitor-Cetuximab der alleinigen RT überlegen [16].

Bei der Durchführung einer simultanen RCT oder RAT im K-/H-Bereich ist eine Reduktion von therapieinduzierten Nebenwirkungen durch maximale Schonung von Normalgeweben wie Speicheldrüsen, Mundhöhle, Kieferknochen, Schlundmuskulatur und Rückenmark entscheidend, um die therapiebedingte Morbidität und Mortalität zu vermeiden [17]. Die engen anatomischen Beziehungen zwischen Zielvolumina und umliegenden Normalgeweben stellen für die Realisierung der zur Tumorkontrolle benötigten Gesamtdosen von ≥ 70 Gy [14] eine therapeutische Herausforderung dar. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die in den U.S.A. am Memorial-Sloan-Cancer-Center entwickelt wurde und zum ersten Mal 1995 in der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt wurde [18], bietet für Patienten mit malignen Tumoren der K-/H-Region die Möglichkeit einer kurativen Therapie im Sinne einer maximalen Tumorvernichtung durch suffiziente strahlentherapeutische Dosen, bei gleichzeitig verbesserter Schonung der umliegenden Risikoorgane im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie [19, 20].

In der Therapie von Tumorrezidiven in hochdosiert vorbestrahlten Arealen, können die Vorteile der IMRT, auch in Verbindung mit einer stereotaktisch geführten RT, besonders gut genutzt werden [21]. Fällt die Entscheidung für eine erneute RT, muss ein sehr steiler Dosisgradient zwischen Zielvolumen (ZV) und Risikoorganen (OAR) erreicht werden. Dies ist mit der IMRT, bedingt durch die höhere Konformalität im Vergleich zur konventionellen 3D Technik [22], möglich (s. Abbildung 1). Bei der Entscheidung zur Durchführung einer erneuten Strahlentherapie sollte immer der Allgemeinzustand des Patienten, die Vorbelastung und das Zeitintervall zur letzten strahlentherapeutischen Behandlung berücksichtigt werden, um Nebenwirkungen und Komplikationen zu minimieren.

An der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte) wurde die IMRT in der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinomen seit November 1999 und bei der postoperativen bzw. adjuvanten RT von Patienten mit K-/H-Karzinomen seit 2001 eingeführt. Seit 2002 wird sie auch in der primären Bestrahlung von Patienten mit LASCCHN eingesetzt. Seit 2006 wird die IMRT an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow Klinikum) routinemäßig in der strahlentherapeutischen Behandlung maligner Tumore der K-/H-Region angewendet.

2.2 Epidemiologie und Ätiologie von Kopf-/Hals-Tumoren

Die Inzidenz von malignen Tumoren der K-/H-Region liegt weltweit bei sechs Prozent, wobei Männer dreimal häufiger betroffen sind als Frauen. Es zeigt sich ein gehäuftes Auftreten in der fünften und sechsten Lebensdekade [23]. Ätiologische Faktoren für die Entstehung von PECA im K-/H-Bereich, die histologisch den größten Anteil ausmachen, sind vor allem Tabak- und Alkoholkonsum, die bei der Krebsentstehung, u.a. durch die Induktion von Mutationen im p53 Gen und damit einhergehendem Verlust von DNA-Reparationsmechanismen, einen supraadditiven Effekt haben [4]. Aufgrund dieser Risikokonstellation kommt es bei betroffenen Patienten häufig (20-30%) zum Auftreten von syn- oder metachronen Zweittumoren, zumeist Plattenepithelkarzinomen, im oberen Verdauungs- und Respirationstrakt [4].

Ein weiterer Risikofaktor für die Krebsentstehung im K-/H-Bereich ist die Infektion mit dem HPV Typ 16, vor allem bei der Entstehung von Tonsillenkarzinomen und Karzinomen des weichen Gaumens. Die Prävalenz einer HPV-16-Infektion bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen wird zwischen 18 - 46% angegeben. [5, 24]

Histologisch führend sind bei 85-90% aller K-/H-Tumore die PECA [25]. Anhand des Keratinisierungsgrades, der Mitosenanzahl und der Kernpolymorphismen werden die PECA in undifferenzierte (G4), wenig (G3), mäßig (G2) und gut (G1) differenzierte Karzinome eingeteilt. Weiterhin werden verruköse, papilläre, und adenoide Typen unterschieden. Der sogenannte Schmincke-Tumor, das undifferenzierte, lymphoepitheliale Karzinom des Nasopharynx, ist häufig mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion assoziiert. Diese Malignome weisen eine erhöhte Strahlensensibilität auf [26].

In fünf Prozent aller Fälle der K-/H-Karzinome zeigen sich histologisch Adenokarzinome, die mit einer verminderten Strahlenempfindlichkeit einhergehen. Sonstige Neoplasien im K-/H-Bereich sind Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkome und maligne Melanome. [23]

2.3 Tumorklassifikation

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgt anhand des von der Union International Contre le Cancer (UICC) entwickelten TNM-Systems und der Stadieneinteilung, welche das Tumorstadium (T), die Lymphknotenmetastasierung (N) und die Fernmetastasierung (M) berücksichtigt. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten, basieren auf der siebten Auflage [27].

2.3.1 Anatomische Definition der Tumorlokalisationen

2.3.1.1 Nasopharynxkarzinom

Als Nasopharynxkarzinome werden alle Primärtumore klassifiziert, die vom posterioren Ende des Nasenseptums und der Choanen nach dorsal bis zum Clivus bzw. HWK 1/2, vom Boden der Keilbeinhöhle bis zum nasalen Anteil des weichen Gaumens oder lateral im Bereich der Rosenmüllerschen Grube lokalisiert sind. Tumore der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen sowie Schmincke-Tumore wurden nicht in die Erhebung eingeschlossen.

2.3.1.2 Oropharynxkarzinom

Als Oropharynxkarzinome werden alle Karzinome ausgehend vom Zungengrund, der Vallecula epiglottica, den Tonsillen, der Fossa tonsillaris und Glossotonsillarfurche, der oralen Fläche des weichen Gaumens und der Uvula sowie der Oropharynxhinterwand klassifiziert.

2.3.1.3 Hypopharynxkarzinom

Als Hypopharynxkarzinome werden alle Karzinome oberhalb des Ösophaguseingangs, ausgehend vom Sinus piriformis, der postkrikoidalen Region und der Hypopharynxhinterwand klassifiziert.

2.3.1.4 Mundhöhlenkarzinom

Als Karzinome der Mundhöhle werden alle Tumore ausgehend von der Mundschleimhaut, des oberen und unteren Alveolarfortsatzes und Gingiva, des harten Gaumens, der Zunge und des Mundbodens klassifiziert.

2.3.2 Anatomische Definition der zervikalen Lymphknotenlevel

Grégoire et al. veröffentlichten 2003 eine Publikation zur Einteilung zervikaler Lymphknotenlevel bei K-/H-Tumoren [28].

Tabelle 1: Einteilung der zervikalen Lymphknotenlevel nach Grégoire et al.

Level	anatomic boundaries					
	cranial	caudal	anterior	posterior	lateral	medial
Ia	Geniohyoid m., plane tangent to basilar edge of mandible	Plane tangent to body of hyoid bone	Symphysis menti, platysma m.	Body of hyoid bone	Medial edge of ant. belly of digastric m.	n.a.
Ib	Mylohyoid m., cranial edge of submandibular gland	Plane through central part of hyoid bone	Symphysis menti, platysma m.	Posterior edge of submandibular gland	Basilar edge/innerside of mandible, platysma m., skin	Lateral edge of ant. belly of digastric m
IIa	Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Post. edge of sub-mandibular gland; ant. edge of int. carotid artery; post. edge of post. belly of digastric m.	Post. border of int. jugular vein	Medial edge of sternocleidomastoid	Medial edge of int. carotid artery, paraspinal (levator scapulae) m.
IIb	Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Post. border of int. jugular vein	Post. border of the sternocleidomastoid m.	Medial edge of sternocleidomastoid	Medial edge of int. carotid artery, paraspinal (levator scapulae) m.
III	Caudal edge of the body of hyoid bone	Caudal edge of cricoid cartilage	Postero-lateral edge of the sternohyoid m.; ant. edge of sternocleidomastoid m.	Post. edge of the sternocleidomastoid m.	Medial edge of sternocleidomastoid	Int. edge of carotid artery, paraspinal (scalenius) m.
IV	Caudal edge of cricoid cartilage	2 cm cranial to sternoclavicular joint	Anteromedial edge of sternocleido-mastoid m	Post. edge of the sternocleidomastoid m.	Medial edge of sternocleidomastoid	Medial edge of internal carotid artery, paraspinal (scalenius) m.
V	Cranial edge of body of hyoid bone	CT slice encompassing the transverse cervical vessels	Post. edge of the sternocleidomastoid m.	Ant-lateral border of the trapezius m.	Platysma m., skin	Paraspinal (levator scapulae, splenius capitis) m.
VI	Caudal edge of body of thyroid cartilage	Sternal manubrium	Skin; platysma m.	Separation between trachea and esophagus	Medial edges of thyroid gland, skin and ant.-medial edge of sternocleidomastoid m.	n.a.
RP	Base of skull	Cranial edge of the body of hyoid bone	Fascia under the pharyngeal mucosa	Prevertebral m. (longus colli, longus capitis)	Medial edge of the internal carotid artery	Midline

a Midline structure lying between the medial borders of the anterior bellies of the digastric muscles; **b** For NPC, the reader is referred to the original description of the UICC/AJCC 1997 edition of the Ho's triangle. In essence, the fatty planes below and around the clavicle down to the trapezius muscle; **c** For paratracheal and recurrent nodes, the cranial border is the caudal edge of the cricoid cartilage; **d** For pretracheal nodes, trachea and anterior edge of cricoid cartilage.

2.4 Prognose

Die Prognose der LASCCHN ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es wurde gezeigt, dass sowohl das Auftreten von Akutnebenwirkungen, als auch die lokoregionäre Kontrolle abhängig vom Patientenalter bei Erstdiagnose ist [29], wobei jüngere Patienten eine bessere Prognose haben als Patienten über dem 70. Lebensjahr.

Patienten mit fortgeschrittenem TNM- bzw. UICC-Stadium haben aufgrund der Ausdehnung der Tumorerkrankung eine schlechtere Prognose als Patienten mit kleinen, zumeist nicht lymphogen metastasierten Tumoren [30, 31]. Sowohl die initiale Tumorgröße, der initiale Lymphknotenbefall [1, 32], als auch das Ausmaß des Therapieansprechens im Sinne der Verkleinerung des Tumolvolumens [33] oder der Abnahme der PET-Positivität nach 10-20 Gy [34, 35] durch die RT werden als Prädiktoren für die lokale Kontrolle angesehen. Große zentral nekrotische Tumoren bzw. Lymphknotenmetastasen (LKM) zeigen aufgrund der in den Randbereichen der Nekrose herrschenden Hypoxie eine bis zu 2,8-fach geringere Radiosensitivität als oxische Tumorbereiche [36]. Es findet eine zunehmende Aktivierung des „hypoxia inducible-factor-1“ (HIF-1) statt, der die Angiogenese anregt und Zellen mit reduziertem Apoptosepotential selektioniert. Daraus resultiert eine erhöhte Strahlenresistenz. Außerdem kann durch die chronische Hypoxie die Metastasierungsbereitschaft der Tumorzellen angeregt werden. [37]

Der fortgesetzte Nikotinabusus während der Strahlentherapie kann bis zu einer 20%igen Verschlechterung der Ergebnisse für die lokoregionäre Kontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben führen. Aufgrund der vermehrten Bildung von Kohlenmonoxyd durch den Zigarettenrauch, dass zur Bildung von Carboxyhämoglobin führt sowie der vasokonstriktorischen Wirkung des Nikotins, kommt es zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Gewebe und somit auch der Tumoren, was die Wirkung der Strahlentherapie verschlechtert. [38]

Die Metaanalyse von Hoff et al. 2012 [39] zeigt, dass der Hämoglobinwert (Hb-Wert) unter der Strahlentherapie einen prognostischen Einfluss auf das Therapieergebnis hat. Er sollte möglichst konstant gehalten werden, da sonst eine Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff auftritt. Ob der prätherapeutische Hb-Wert oder der -Verlauf während der Therapie das prognostisch entscheidende Kriterium ist, ist bisher unklar.

Die Tumorlokalisation hat ebenfalls einen prognostischen Einfluss auf das Therapieergebnis. Die 5-Jahresüberlebensraten für Naso-, Oro-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III bzw. IV (UICC) mit 56,3 % bzw. 38,9 %, 43,2 % bzw. 29,6 %, 35,5 % bzw. 19,9 %

und 41,3 % bzw. 26,5 % unterscheiden sich deutlich [40]. Oropharynxkarzinome, die vom Weichgaumen oder der Tonsillenregion ausgehen sind zwar häufig schlechter differenziert, aber weniger aggressiv als Tumore der Zunge oder des Zungengrundes [5, 24]. Dabei spielt der HPV-16-Status der Patienten mit PECA des Oropharynx eine entscheidende Rolle. Eine HPV Infektion liegt in 18-46% aller Patienten mit Oropharynxkarzinomen vor [4, 41], sie ist bei Nicht-Rauchern die häufigste Ursache eines PECA im Oropharynx [41]. Am häufigsten sind der Weichgaumen und die Tonsillenregion befallen. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit HPV-assoziierten PECA ein bis zu 30% signifikant besseres Gesamt- und krankheitsfreies Überleben nach fünf Jahren, eine geringere Rate an Rezidiven und ein 25% niedrigeres Risiko des krankheitsspezifischen Versterbens haben, als HPV-negative Patienten [37, 42].

Ein weiterer prognostischer Marker ist das Vorliegen einer EGFR-Überexpression der Tumorzellen. Im Rahmen einer individualisierten Tumortherapie kann z. B. Cetuximab, dessen Angriffspunkt der EGFR ist, eingesetzt werden. Erhöhte EGFR-Protein-Level im Zellkern führen zu einer schlechteren RT-Wirkung. Eine inverse Korrelation zwischen EGFR-Expression und HPV-Positivität wird diskutiert. [37] Bei PECA mit einer EGFR-Überexpression zeigte sich eine erhöhte Strahlenresistenz [16, 43].

Eine durch Therapieunterbrechungen bedingte Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit ist in der Therapie von Patienten mit LASCCHN prognostisch ungünstig [44].

Die Fraktionierung der RT ist prognostisch relevant. Budach et al. zeigen in einer Metaanalyse von 2006 [10] eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 14,1 Monaten bei hyperfraktionierter RT im Vergleich zur Normofraktionierung oder alleiniger Akzelerierung. Weiterhin zeigt sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 12 Monaten bei Kombination der RT mit einer ChT, unabhängig von der Fraktionierung, wobei eine Kombination von 5-FU und Cisplatin den größten Vorteil hat [10]. Auch Bourhis zeigt in einer Metaanalyse von 2006 [13] einen signifikanten Überlebensvorteil von 8% nach fünf Jahren für die hyperfraktionierte RT im Vergleich zur normofraktionierten RT sowie eine Verbesserung der lokoregionären Kontrolle von 6,4% nach fünf Jahren für die hyperfraktionierte RT im Vergleich zur konventionellen RT. Diese Verbesserungen des Therapieergebnisses traten signifikant häufiger bei jüngeren Patienten (<50 LJ) auf. [13] Das Update der Metaanalyse von Pignon et al. 2009 [8] zeigt eine Verbesserung des Überlebens nach fünf Jahren von 6,5% für LASCCHN bei kombinierter normofraktionierter RCT sowie 3,5% bei einer Kombination der ChT mit einer hyperfraktionierten RT.

Ein ausgeprägter Gewichtsverlust unter R(C)T, der aufgrund der nebenwirkungs- oder compliancebedingten Mangelernährung mit einem Eiweißverlust einhergeht und ein bereits

initial reduziertes Körpergewicht (Tumorkachexie) sind prognostisch ungünstige Faktoren für die Verträglichkeit der RT und das Therapieergebnis [45]. Präventiv verfolgen viele Tumorzentren die Strategie der prophylaktischen Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG). [46] Durch die Gewichtsabnahme und die Therapiewirkung am Tumor kann es zu Veränderungen der Zielvolumina (ZV) kommen, so dass die erneute Durchführung eines Planungs-CTs und eine neue Bestrahlungsplanung notwendig werden. Durch dieses „adaptive planning“ kann sowohl die LQ der Patienten [47], als auch das therapeutische Ergebnis verbessert werden [48, 49].

2.5 Diagnostik

Eine vollständige Diagnostik ist die Grundlage für eine Beurteilung der Tumorausdehnung nach TNM/UICC und einer darauf basierenden Therapieempfehlung durch ein interdisziplinäres Tumorboard. Neben der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung, sowie HNO-ärztlicher/kieferchirurgischer (pan-)endoskopischer Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx inklusive Ösophagus mit Probeentnahmen aus unterschiedlichen anatomischen Regionen, ist die Durchführung einer Computer (CT)- und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) der Primärtumorregion und der lokoregionären Lymphabflusswege mit i.v. Kontrastmittel zur Beurteilung der Tumorausbreitung obligat. Eine Sonographie des Halses kann zusätzliche Informationen über das Ausmaß einer cervikalen Lymphknotenmetastasierung erbringen. Zur Abklärung einer lokalen ossären Tumordinfiltration wird bevorzugt die CT eingesetzt, während die MRT genauere Informationen über eine Weichteilinfiltration liefern kann.

Zum Ausschluss einer Fernmetastasierung werden eine CT des Thorax mit i. v. Kontrastmittel oder alternativ eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Zum Staging bei unklarem Primarius, bei schwer abzugrenzenden Tumoren und zur Unterstützung der Bestrahlungsplanung (GTV Definition) kann eine ¹⁸Fluor-2-Desoxy-D-Glukose-Positronenemissionstomographie (¹⁸FDG-PET) weiterführend sein [50]. Abramjuk et al. zeigten durch den Einsatz eines ¹⁸F-FDG-PETCTs bei Patienten mit LASCCHN vor Strahlentherapiebeginn in 27% der Fälle ein Up- oder Downstaging des Tumors, wodurch es bei 14% der Patienten zu einer Änderung des therapeutischen Regimes kam [51].

Insgesamt ist im Rahmen der Diagnostik auf das Vorliegen von synchronen Zweittumoren zu achten, die bei 15-20% aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden.

Bei positiver prognostischer Relevanz und zur Differenzierung von eventuellen Fernmetastasen kann, insbesondere an großen Tumorzentren, eine HPV Bestimmung mittels PCR oder einer Immunhistochemie von p16 als Surrogatmarker erfolgen [52].

Ergänzend kann eine Ganzkörper-Knochenszintigraphie zum Ausschluss einer ossären Metastasierung erfolgen.

2.6 Therapieoptionen bei malignen Tumoren der K-/H-Region

Die Vorstellung des jeweiligen Patientenfalls im interdisziplinären Tumorboard ist nach Komplettierung des Stagings zwingend erforderlich, um eine Behandlungsempfehlung im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts zu erstellen. Einfluss auf die abschließende Empfehlung haben neben den tumorimmanenten Faktoren auch Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie Nebendiagnosen und Patientenwunsch.

In Abhängigkeit von der Lage des Tumors und der Tumorausdehnung stehen verschiedene Behandlungskonzepte zur Verfügung.

Grundsätzlich ist das Ziel des operativen Vorgehens die R0 – oder R1 Resektion. Bei Knocheninfiltration (z.B. Mandibula) wird die OP der primären RCT vorgezogen. Prinzipiell gilt, eine durch die Tumoroperation bedingte Mutilation mit Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten oder Funktionseinschränkungen oder –verluste möglichst zu vermeiden. Daher sollte der Patient immer über die kurative Alternative einer R(C)T aufgeklärt werden. Ist eine Operation unter Organ- bzw. Funktionserhalt nicht möglich (z.B. fortgeschrittenes Larynx-Ca.), steht alternativ eine RCT zur Verfügung, die äußerst selten mit entstellenden Therapieergebnissen einhergeht. Bei kleinen und gut abgrenzbaren Tumoren (T1/2) kann neben der Operation auch eine alleinige kurative perkutane RT oder die alleinige Brachytherapie (BT) zur Anwendung kommen [53].

Kann bei einer Operation eine R0 Resektion nicht erreicht werden oder ergibt die pathologische Beurteilung ein fortgeschrittenes Tumorstadium (pT3/4, pN2/3), sollte, in Abhängigkeit des postoperativen Ergebnisses, eine adjuvante RT innerhalb eines Adjuvanzzeitraums von sechs Wochen [11, 54] erfolgen. Bei Vorliegen einer Hochrisikokonstellation wie einem R1-Status oder extrakapsulärem Wachstum der LKM, ist die Durchführung einer platinhaltigen ChT simultan zur RT mit einer Gesamtdosis von > 60-66 Gy empfehlenswert [6, 7, 55]. Liegt postoperativ eine R2 Situation vor, wird eine simultane RCT im Sinne eines definitiven Konzepts, bis zu einer Gesamtdosis von 70-72 Gy angestrebt [14].

Bei LASCCHN ist weltweit die RCT mit Gesamtdosen von 70-72 Gy mit simultaner Cisplatin (CDDP)-Therapie (100mg/m² KOF) in drei Zyklen oder einmal wöchentlich (30-40mg/m² KOF) in sechs Zyklen, ggf. in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) (600mg/m² KOF) an Tag eins bis fünf der Therapiestandard [8]. Bei Kontraindikationen gegen CDDP kann eine kombinierte RCT mit Mitomycin C (MMC) (10mg/m² KOF) an den Tagen fünf und 36 in Kombination mit 5-FU (s. o.) einer alleinigen und ggf. dosiseskalierten RT vorgezogen werden, da diese Kombination die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben im Vergleich zur Bestrahlung allein signifikant verbessert [56]. In Deutschland ist eine kombinierte RCT mit Gesamtdosen von 70-72 Gy und simultaner Applikation von CDDP und 5-FU oder MMC und 5-FU Therapiestandard [56, 57]. Die RT wird sowohl normofraktioniert, hyperfraktioniert, als auch hyperfraktioniert akzeleriert eingesetzt [10, 13]. Bei den zwei letztgenannten Optionen wird ein achtstündiges Intervall zwischen den Fraktionen eingehalten, um eine ausreichende Erholung der Normalgewebe zu gewährleisten [12]. Der simultane Einsatz o. g. Chemotherapeutika verbessert die lokale Kontrolle und das Überleben der Patienten mit LASCCHN [8], ohne signifikante Erhöhung der Nebenwirkungsraten [15], insbesondere bezüglich der Spätnebenwirkungen [58], bei verbesserter therapieassoziiierter Lebensqualität [59] gegenüber einer alleinigen RT. Die Vorteile der simultanen ChT nehmen jedoch mit steigendem Lebensalter der Patienten ab [60]. Eine simultane RCT mit Paclitaxel und Cisplatin zeigte im Rahmen einer Phase-II-Studie, eine sehr stark ausgeprägte Akuttoxizität, die eine ambulante Durchführung der Therapie unmöglich machte, was den Einsatz dieses Regimes auf Patienten mit gutem AZ und guter Compliance begrenzt [61]. Bei Kontraindikationen gegenüber einer ChT wird alternativ zur alleinigen hyperfraktionierten RT, eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab simultan zur primären RT empfohlen [16, 43].

Vor allem bei großen, zentral nekrotischen, hypoxischen Primärtumoren oder LKM kann es nach Abschluss der simultanen RCT zu einer Persistenz von Tumorzellen kommen [62]. Bestehen 8-10 Wochen nach Abschluss der Therapie noch verdächtige LK-Residuen, die größer als einen Zentimeter oder PET-positiv sind [63], wird spätestens in der 12. Woche eine modifizierte Neck-Dissection empfohlen [64].

Bei LASCCHN ist eine weitere therapeutische Option der Einsatz einer IChT [65], wobei CDDP in Kombination mit 5-FU in der neoadjuvanten Situation signifikant schlechtere Therapieresultate zeigte als CDDP und 5-FU in Kombination mit Docetaxel [66, 67]. Das TPF-Triplet führt allerdings auch zu einer höheren Rate an hämatotoxischen Nebenwirkungen und daraus resultierend einer schlechteren Compliance [68].

Im Falle eines lokalen oder lokoregionären Tumorrezidivs stehen als therapeutische Optionen eine Salvage-Operation, eine (erneuten) RCT/RAT oder, bei fehlender Option einer weiteren Lokaltherapie oder nach dem Auftreten einer Fernmetastasierung, die palliative ChT zur Verfügung [69]. Zur Durchführung einer Re-RT werden neben der IMRT auch stereotaktische oder brachytherapeutische Verfahren eingesetzt [21, 53]. Die Gesamt-Überlebensraten sind jedoch gering (ca. 20% nach 3 Jahren) [70] und die Nebenwirkungsraten sind in Abhängigkeit von der eingesetzten Technik deutlich erhöht [21].

2.6.1 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

In den 90er Jahren begann der Einsatz der IMRT als Weiterentwicklung der 3D-konformalen Strahlentherapie. Die IMRT wurde initial in der Behandlung von Hirntumoren, insbesondere zur Applikation von Boost Bestrahlungen bei singulären und multiplen Hirnmetastasen, eingesetzt [71]. In diesen Fällen konnte eine stabil reproduzierbare Lage des Zielgebiets durch invasive (Fixierung) oder non-invasive (thermoplastische Maske) Fixierung des Kopfes gewährleistet werden. In der Folge fand die IMRT Anwendung bei Patienten mit Prostatakarzinom. In diesen Fällen musste nicht nur die Patientenbeweglichkeit, sondern auch die interne Organbeweglichkeit minimiert werden. Bald fand die IMRT auch Anwendung bei Patienten mit K/-H-Tumoren, da sie gerade bei diesem Patientenkollektiv, aufgrund der komplex geformten Zielvolumina und der in enger Umgebung liegenden Risikoorgane, gegenüber der konventionellen dreidimensional-konformalen-RT einige Vorteile hat [72, 73].

Auf der folgenden Abbildung zeigt sich ein Vergleich der Dosisverteilung zwischen 2- und 3-D konformalen Techniken mit zwei (A) bzw. drei (B) Bestrahlungsfeldern und der IMRT mit fünf (C) bzw. sieben (D) Einstrahlrichtungen. Für die IMRT zeigt sich eine konformalere Dosisabdeckung des ZV (Pfeil gelb breit), bei steilem Dosisabfall zum Risikoorgan (Pfeil gelb schmal).

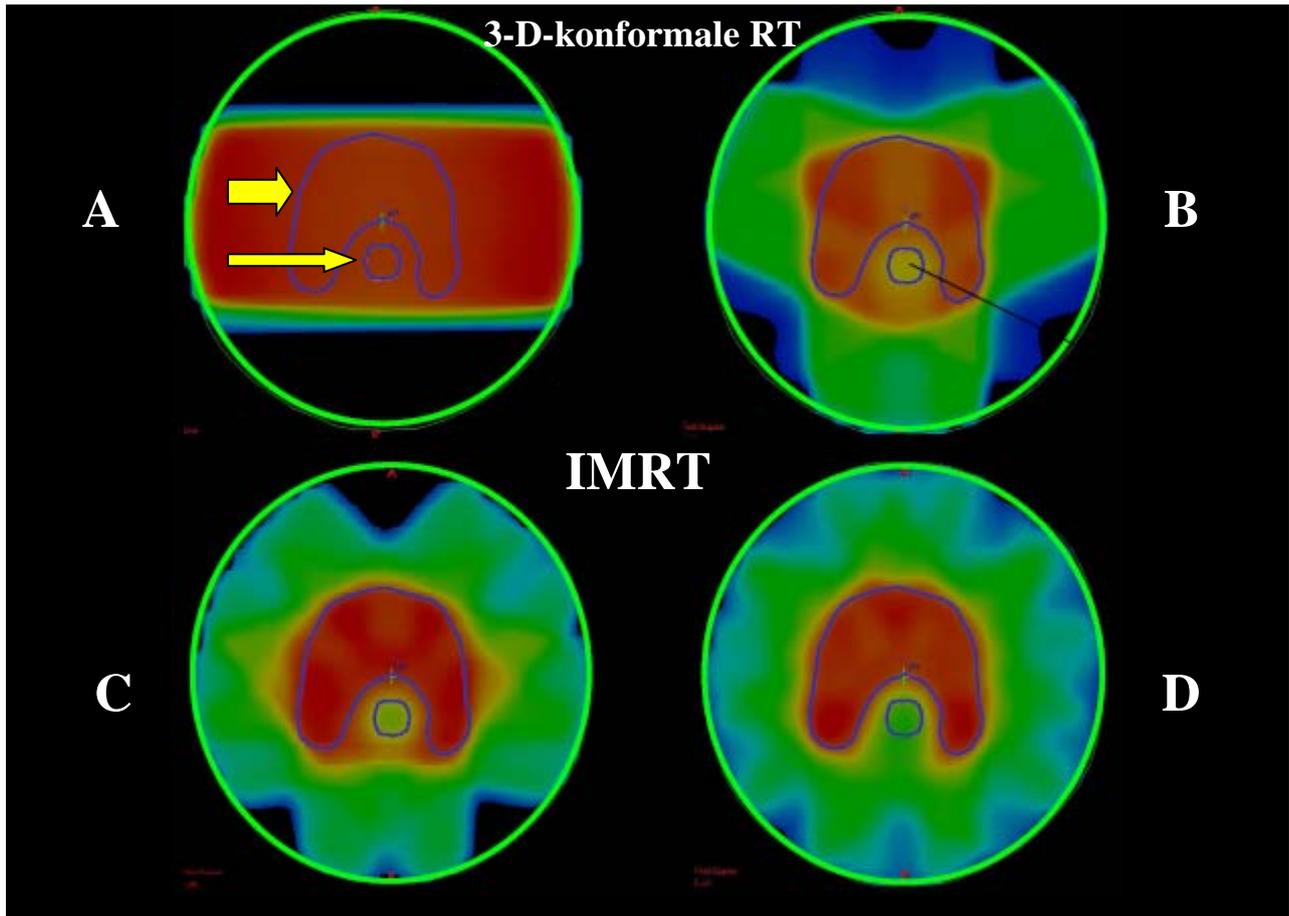


Abbildung 1: 3-D konformale RT versus IMRT; ZV (dicker gelber Pfeil) und OAR (schmaler gelber Pfeil)

Durch die höhere Anzahl der Bestrahlungsfelder ist die Dosis in den umliegenden relevanten und zu schonenden Risikoorganen niedriger, im Gegenzug dazu erhöht sich jedoch das Niedrigdosisvolumen im gesamten Normalgewebe (Abdeckung grün) im Vergleich zur 2D- und 3D-CRT. Dieser Umstand könnte zu einer Erhöhung der Sekundärmalignomrate nach Jahrzehnten führen. Signifikante Daten hierzu liegen für diese neue Technik noch nicht vor.

Bei der IMRT kommen zwei verschiedene Methoden zu Einsatz. Einerseits die sogenannte „sliding window technique“, bei der im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlungstechnik mit statischen Feldgrenzen, bewegliche, vom Computer gesteuerte, schmale Bleilamellen mit Breiten von fünf und zehn Millimetern, sogenannte Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC), zum Einsatz kommen, die sich während der einzelnen Fraktion bewegen, also dynamische Feldgrenzen bilden und so die Strahlendosis in ihrer Intensität modulieren [72]. Andererseits wird die „step and shoot technique“ angewendet. Hierbei werden pro Fraktion mindestens zwei Bestrahlungen aus der gleichen Einstrahlrichtung abgestrahlt, zwischen den Bestrahlungen ändern sich die MLC so, dass ebenfalls eine Intensitätsmodulation der Dosis innerhalb der

Fraktion stattfindet, jedoch sind die Feldgrenzen während jeder einzelnen Bestrahlung statisch. Bei beiden Techniken werden, statt konventionell drei, zwischen fünf bis neun, bei Patienten mit LASCCHN in der Regel sieben, verschiedene Einstrahlrichtungen verwendet.

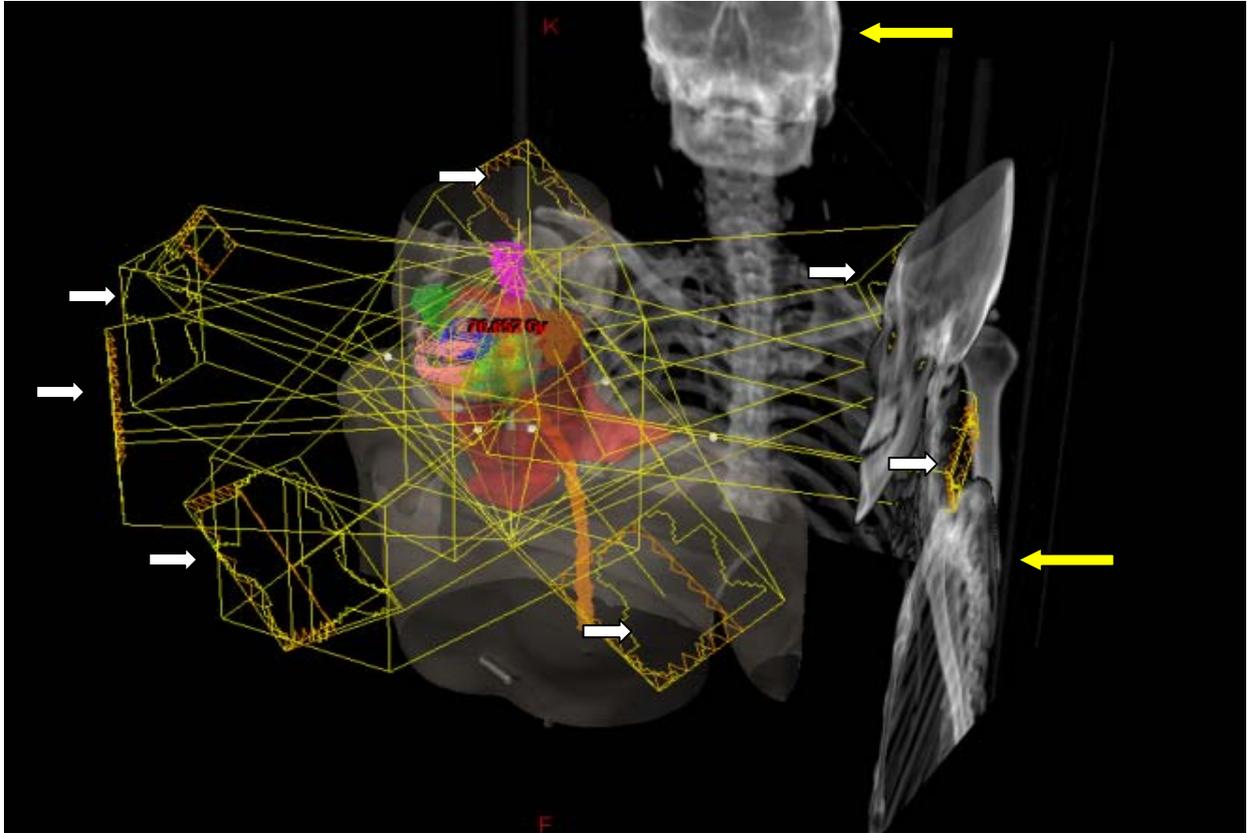


Abbildung 2: 7-Felder-IMRT bei LASCCHN, 3D-Übersicht, 7 Bestrahlungsfelder (Pfeil weiß), MV – Übersichtsaufnahmen (Pfeil gelb)

Die Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) ist eine weiterentwickelte IMRT Technik, bei der sich während der Bestrahlung sowohl der Strahlerkopf kontinuierlich um den Patienten, als auch die MLCs im Bestrahlerkopf bewegen und somit eine zusätzliche Möglichkeit zur Dosismodulation besteht. Die verschriebene Dosis wird während einer oder mehrerer Rotationen („Arcs“, 0° - 360°) der Gantry des Linearbeschleunigers um den Patienten appliziert. Hierbei wird die verschriebene Dosis pro Fraktion innerhalb weniger Minuten verabreicht, was in einer kürzeren täglichen Behandlungszeit resultiert [74]. Diese Technik wird aktuell immer häufiger eingesetzt. Die Patienten in dieser Arbeit wurden mit der Sliding-Window-IMRT behandelt, daher wird auf die VMAT im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Patienten mit LASCCHN erhalten zur Bestrahlungsplanung ein CT mit i. v. Kontrastmittel und werden mit Hilfe einer thermoplastischen-fünf-Punkt-Maske und in-Raum-Lasersystemen, die sich sowohl am CT als auch am Linearbeschleuniger befinden, reproduzierbar gelagert. Die Bestrahlungsplanung der IMRT erfolgt als inverse Planung. Der Radioonkologe kann anhand des 3D Datensatzes des Planungs-CT Risikoorgane (OAR) und ZV konturieren, die Dosis/Volumen-Vorgaben („constraints“) an den relevanten OAR, die gewünschte Zielvolumendosis (PTV) und –abdeckung und die Priorität der einzelnen Planungskomponenten (PTV Abdeckung, OAR Schonung etc.) vorgeben. Anhand dieser Vorgaben wird von der Medizinphysik unter Optimierung aller vorgegebenen Parameter ein Dosisverteilungsplan erstellt. Die geeigneten Bestrahlungsfelder werden dabei vom Bestrahlungsplanungssystem über die Modalität des „inverse dose planning“ automatisch generiert und nicht vom Physiker vorgegeben („forward planning“). Die Dosisverteilung und Bestrahlungsplanung erfolgen unter Berücksichtigung der „ICRU Reports“ 50 und 83, mit der Dosisverschreibung auf 100% des ZV, die 95% Isodose umschließend.

Mit Hilfe der inversen Bestrahlungsplanung und der Intensitätsmodulation während der einzelnen Fraktion kann eine konformalere Abdeckung der verschiedenen Zielvolumina (PTV) mit unterschiedlich hohen Einzeldosen erreicht werden. Dadurch kann über eine Dosisescalation in der Tumorregion eine verbesserte Tumorkontrolle, bei gleichzeitig verbesserter Schonung benachbarter Normalgewebe und OAR, erzielt werden [75]. So können radiogene Akut- und Spätnebenwirkungen, wie vor allem die Xerostomie und Dysphagie und eine damit verbundene PEG-Abhängigkeit bei vergleichbarer lokoregionärer Kontrolle signifikant verringert werden [76-78], was in einer verbesserten Lebensqualität resultiert [79]. In der kurativen Situation, spielt die Lebensqualität eine entscheidende Rolle für die Patienten. Die aktuell gültigen Richtlinien und Empfehlungen zu den Toleranzdosen für die relevanten Risikoorgane wurden im Rahmen von Übersichtsartikeln der QUANTEC Arbeitsgruppen organ-/ bzw. funktionspezifisch publiziert [80]. Die Möglichkeiten zur Schonung der entsprechenden Risikoorgane sind jedoch bei sehr großen, die Mittellinie überschreitenden Tumoren oder bilateralen LKM limitiert. Für die Umsetzung bedarf es einer sehr genauen Definition und Konturierung von ZV und Risikoorganen [22], die genaue anatomische Kenntnisse des behandelnden Radioonkologen voraussetzt, um nach erfolgter Planung Unterdosierungen im Randbereich des Tumors und damit ein Lokalrezidiv (Randrezidiv) zu vermeiden. Erst dann können alle Vorteile der IMRT genutzt werden [2]. Essentiell sind außerdem die Durchführung einer umfassenden prätherapeutischen Diagnostik und die Einbeziehung aller interdisziplinären Ergebnisse in die Bestrahlungsplanung. Dazu gehört auch die elektronische Fusionierung der prätherapeutischen CT, MRT- und/oder

PET-CT-Bildgebung mit dem Planungs-CT im Planungssystem. Durch die seit Anfang der 90iger Jahre eingesetzte 3D-Planung kann im Gegensatz zur 2D-Planung eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht werden [81].

Durch die Verbesserung der Konformalität mittels IMRT bietet sich die Option einer Verkleinerung der Zielvolumina im Vergleich zu konventionellen Techniken an, wodurch die morphologische und funktionelle Bildgebung und die Reproduzierbarkeit der Lagerung im Rahmen der Therapie/-planung weiter an Bedeutung gewinnen. Hierzu kann eine tägliche Verifizierung der Lagerung durch Lagerungskontrollen am Linearbeschleuniger mittels KV- bzw. MV- Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen (Set-up-Felder, Bestrahlungsfelder) oder dreidimensionaler Bildgebung (KV-Cone-Beam-CT), genannt IGRT (image guided radiotherapy), erfolgen [82]. [19] Durch die wiederholte Bildgebung kann eine millimetergenaue Applikation der verschriebenen Strahlentherapieerfassung erfolgen und die Organbeweglichkeit oder Veränderungen aufgrund eines Gewichtsverlustes während der Therapie berücksichtigt werden. Um diesen Veränderungen Rechnung zu tragen kann eine Re-Planung mit neuem Planungs-CT, auch „adaptive Planning“ genannt, nach mehreren Wochen notwendig werden [48].

Desweiteren bietet die IMRT die Möglichkeit der Applikation eines simultan integrierten Boosts (SIB) [71] der dazu dient unterschiedlich hohe Bestrahlungsdosen pro Fraktion, risikoadaptiert, an die Zielvolumina unterschiedlicher Ordnung (ZV 1., 2., 3. Ordnung) zu applizieren. Der SIB führt zu einer moderaten Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bei Einzeldosen $> 2\text{Gy}$ am makroskopischen Tumor. Die Dosisabstufungen des SIB sind, bedingt durch die Anzahl der Fraktionen in jeder Dosisstufe, begrenzt, da sowohl die Wirksamkeit ($< 1,6\text{-}1,7\text{ Gy}$) als auch die Erhöhung der Toxizität, vor allem der Spättoxizität ($> 2,5\text{ Gy}$), beachtet werden muss. Studer et al. zeigten bei einem Vergleich von IMRT mit und ohne SIB äquivalente Ergebnisse bezüglich des Überlebens bei einer leichten Erhöhung der Toxizität. [83]

Bei der IMRT handelt es sich um eine vergleichsweise „junge“ Technik, die in der Literatur bzgl. Effektivität, Toxizität und Lebensqualität vielfach diskutiert wird. Bisher durchgeführte Untersuchungen zeigen bezüglich der Tumorkontrollraten, Überlebensdaten und Akut- und Spätnebenwirkungsraten bei mit IMRT behandelten Patienten mit K-/H-Karzinomen mindestens äquivalente Ergebnisse im Vergleich zu den konventionellen Bestrahlungstechniken. Bezüglich der Spätnebenwirkungsraten zeigt die IMRT, vor allem in Hinblick auf die Xerostomie, signifikant bessere Langzeitergebnisse als die konventionellen Techniken. Der Einsatz der IMRT zur Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen wird generell empfohlen. [75]

2.7 Ziel der Arbeit

Zur kurativen Behandlung von Patienten mit LASCCHN ist seit 2007 die IMRT in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie der Behandlungsstandard an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung der zwischen Januar 2000 und August 2010 an der Charité CVK und CCM mit primärer IMRT und simultaner Chemo- bzw. Antikörpertherapie behandelten Patienten mit fortgeschrittenen PECA des Naso-, Oro-, Hxpharynx und der Mundhöhle, hinsichtlich der Überlebensdaten durch Erhebung

- der lokoregionären Kontrolle (LRC),
- des fernmetastasenfreien Überlebens (FFM),
- des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und
- des Gesamtüberlebens (OS)

Sekundäres Ziel ist die Evaluation der radiogenen Akut- und Spätnebenwirkungen nach CTCAEv3.0.

Zusätzlich erfolgt für beide Fragestellungen eine Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisierung im Oropharynx.

Abschließend erfolgt der Vergleich der hier erhobenen Daten zur aktuell verfügbaren Literatur.

3 Methoden

3.1 Patientenselektion

Im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2010 wurden alle Patienten (n=138) mit LASCCHN (Naso-, Oro-, Hypopharynxkarzinome und Mundhöhlenkarzinome), die eine primäre Radiochemotherapie in kurativer Intention mittels IMRT an der Charité Universitätsmedizin Berlin (CVK, CCM) erhielten, in die Erhebung eingeschlossen. Patienten mit Larynx-, Nasenhaupt- oder –nebenhöhlenkarzinomen sowie Patienten mit CUP-Syndrom wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die histologische Sicherung eines Plattenepithelkarzinoms und ein komplettes Staging waren die Voraussetzungen für den Einschluss der Patienten in die Analyse.

3.2 Strahlentherapie

3.2.1 Patientenlagerung, Bestrahlungsplanung, Zielvolumendefinition

Alle Patienten erhielten zur Bestrahlungsplanung ein Planungs-CT (Philips R, 4 oder 16 Zeiler) in zwei Millimeter Schichtdicke nach intravenöser Kontrastmittelapplikation (100 ml Ultravist) von der Schädelbasis bis unterhalb des Manubrium sterni in Rückenlage mit rekliniertem Kopf und eine individuell angefertigte thermoplastische-5-Punkt-Maske der Firma Additec® (bis 2006) bzw. der Firma Rapp Macromedic®. Patienten mit Tumoren der Mundhöhle und des Zungengrundes erhielten zusätzlich einen Mundspatel oder Güdel-Tubus zur Retraktion der Zunge. Mittels In-Raum-Lasersystem, das sowohl am Planungs- und PET-CT, als auch an den Linearbeschleunigern installiert ist, erfolgten an den Laserschnittstellen Markierungen auf der Maske, die zur Ausrichtung des Patienten am Bestrahlungsgerät dienen bzw. nach Festlegung des Isozentrums im Planungsprozeß zur Verschiebung in den drei räumlichen Achsen. (s. Abbildung 3)

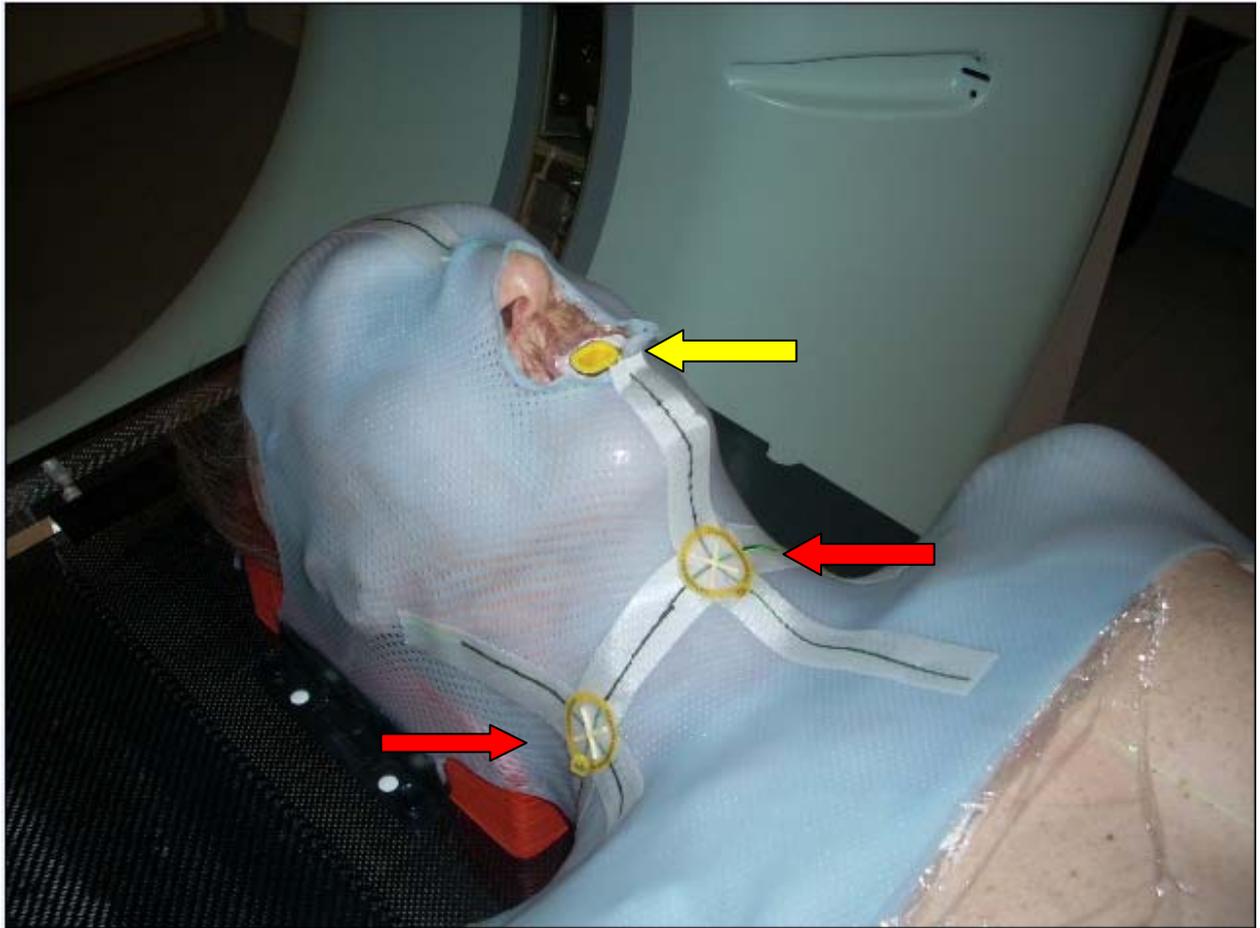


Abbildung 3: Patientenlagerung am CT mit thermoplastischer 5-Punkt-Maske, modifizierter Güdel-Tubus (Pfeil gelb) als Zungenrepressor, Laserschnittstellen zur Lagerungskontrolle (Pfeil rot)

Für die Konturierung und zur Planung erfolgte je nach Notwendigkeit die Fusionierung der Planungs-CT mit der initialen CT- und/oder MRT- und/oder PET-CT-Bildgebung im Eclipse Planungssystem. Die Konturierung mittels Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse V. 8.6 der Firma Varian erfolgte nach den Vorgaben der klinikinternen KH-Leitlinie und für die cervikalen Lymphknotenlevel nach den Consensus Guidelines der „DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG Groups“ für den N0- [84] und den N+-Hals [85].

Das GTV umschließt den Primärtumor sowie die makroskopisch befallenen Lymphknoten. Für Patienten mit N0-2b-Status wurden insgesamt drei CTVs definiert, die an anatomischen Grenzen (Luft, Knochen, nicht infiltrierte Muskulatur und Gefäße) zurückgezogen wurden.

CTV HNO-C, als Zielvolumen erster Ordnung, umschließt das GTV inklusive 10-15 mm Sicherheitssaum.

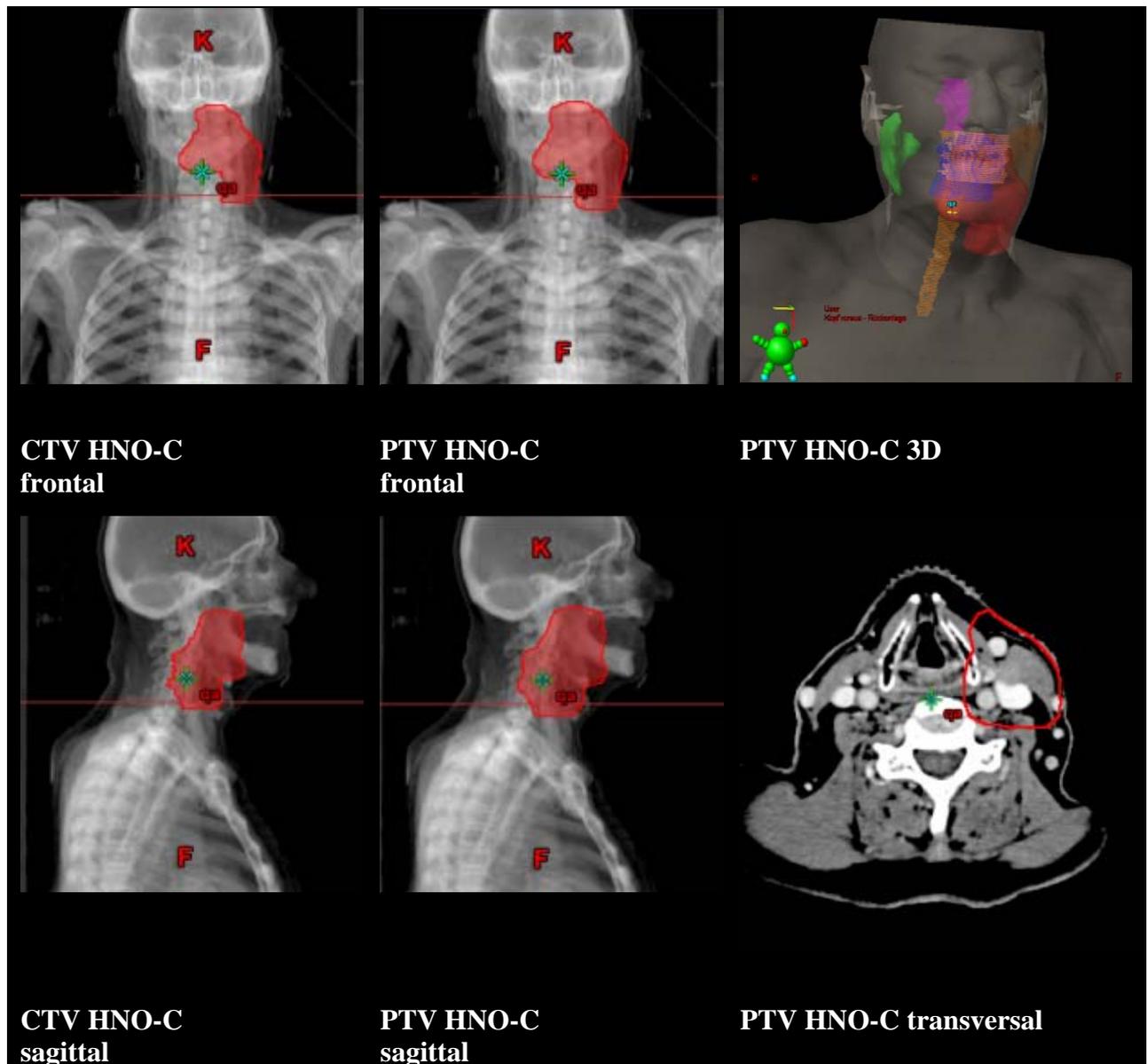


Abbildung 4: ZV 1. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-C, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-C 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-C), PTV HNO-C transversale CT-Aufsicht

Das CTV HNO-B, als Zielvolumen zweiter Ordnung, beinhaltet zusätzlich die nicht befallenen, direkt an den makroskopischen Tumor angrenzenden Lymphknotenlevel mit intermediärem Risiko (Mikrometastasen in den LK).

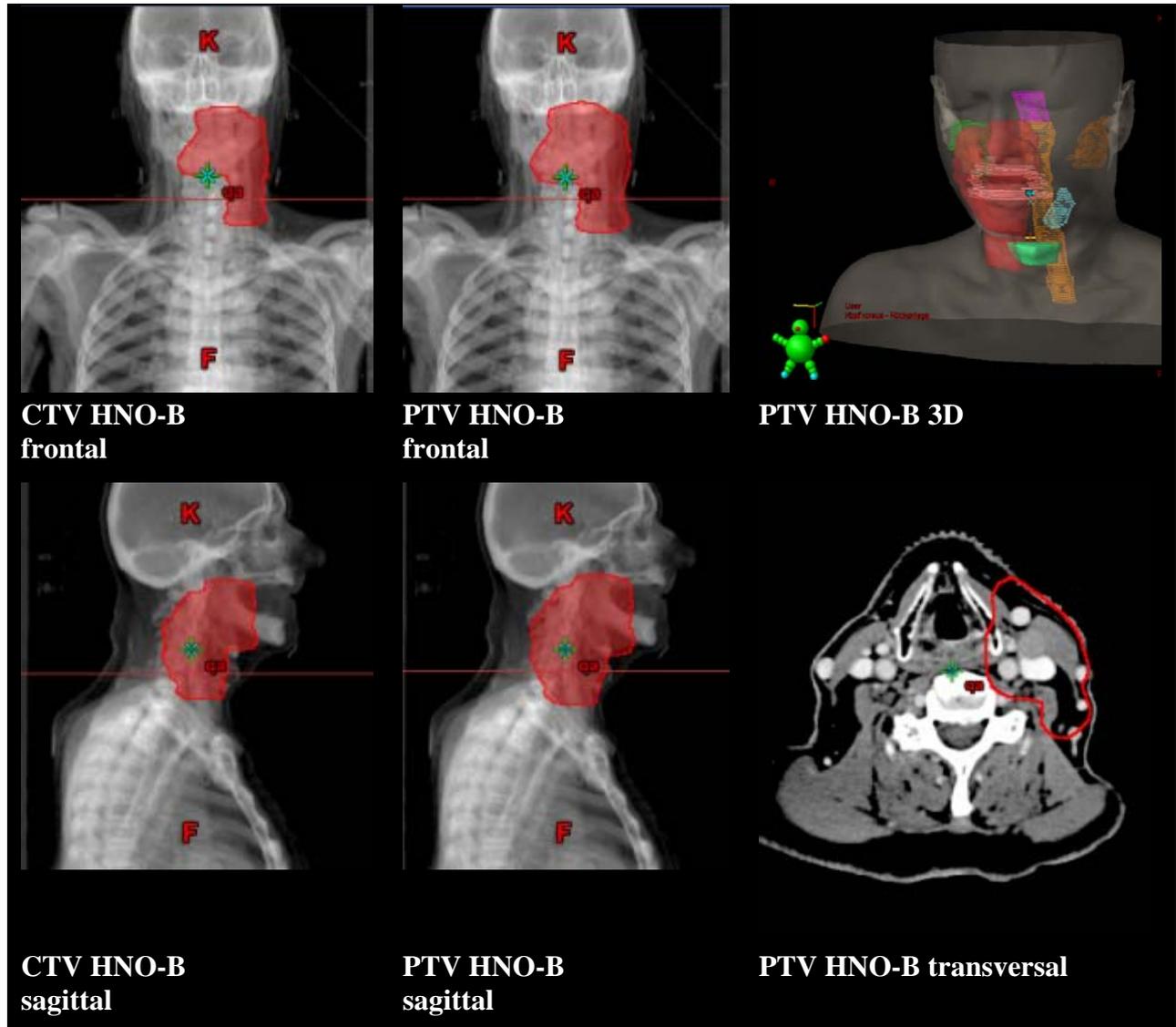


Abbildung 5: ZV 2. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-B, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-B 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-B), PTV HNO-B transversale CT-Aufsicht

Das CTV HNO-A, auch elektives Zielvolumen genannt, als Zielvolumen dritter Ordnung, enthält zusätzlich die Lymphknotenlevel mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Mikrometastasen in den LK).

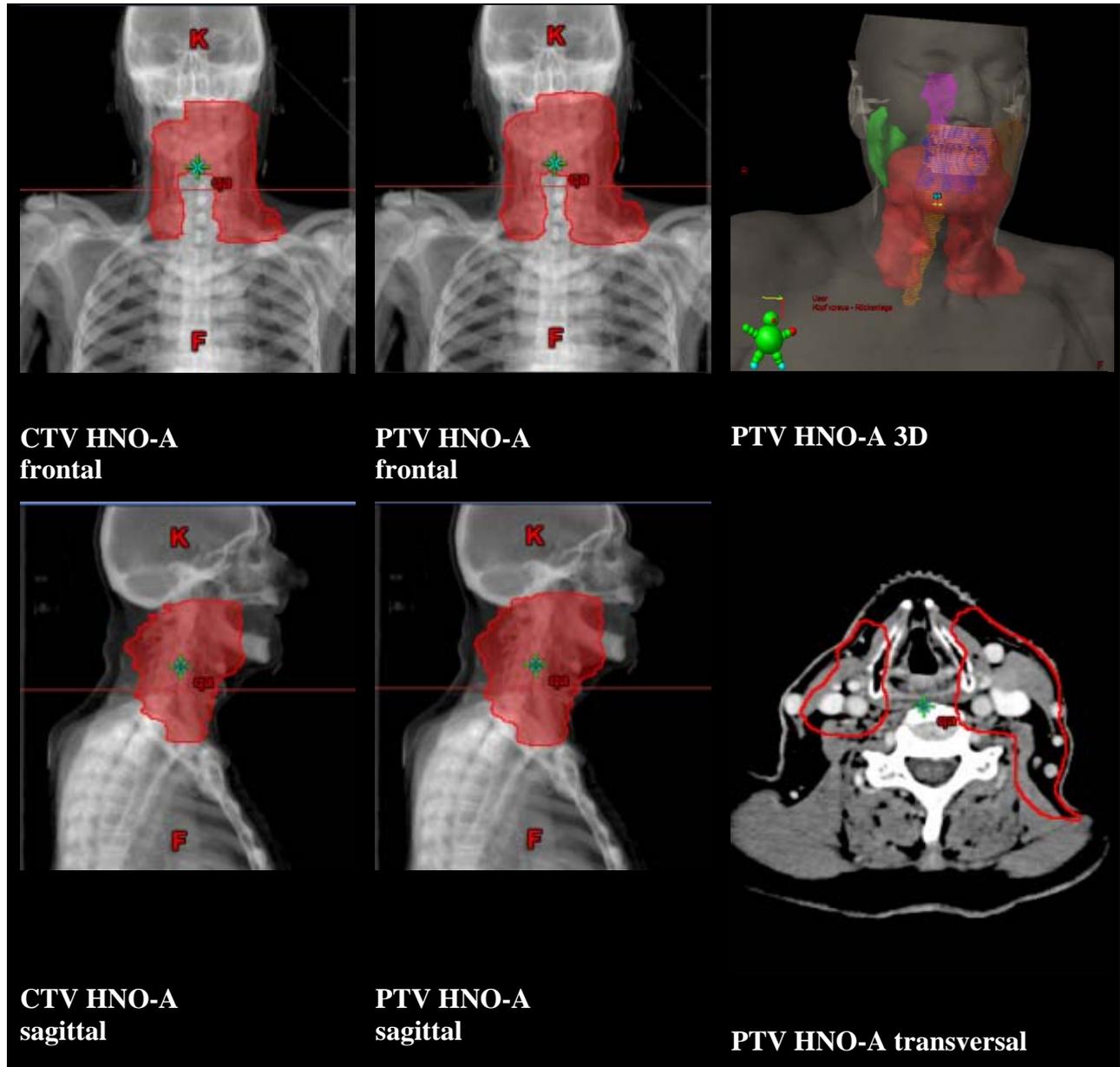


Abbildung 6: ZV 3. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-A, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-A 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-A), PTV HNO-A transversale CT-Aufsicht

Lag ein N2c-Status vor wurden zwei Zielvolumina konturiert: Das Zielvolumen erster Ordnung, wie oben beschrieben sowie das Zielvolumen 2. Ordnung, das die angrenzenden LK-Level mit intermediären Risiko sowie die elektiven LK-Level umfasst.

Das PTV war definiert als CTV plus 5 mm. Von der Körperoberfläche erfolgt die Retraktion um 2mm. Lag eine Tumorfunktion der Haut vor, erfolgte die Auflage eines 5 mm Bolus zur Planung (physisch oder virtuell) und anschließend zu jeder oder jeder zweiten Bestrahlungssitzung. Nach Erstellung der Konturen erfolgte eine Plausibilitätsprüfung mittels 3-D-Darstellung (s. Abbildung 4-6).

Jede Zielvolumendefinition und die Selektion der zervikalen Lymphknotenlevel sowie das Dosiskonzept wurden von einem Facharzt für Strahlentherapie supervidiert und akzeptiert. Die Dosisverteilung und Bestrahlungsplanung erfolgten unter Berücksichtigung der „ICRU reports“ 50 und 83, mit der Dosisverschreibung auf 100% des ZV, die 95% Isodose umschließend.

3.2.2 Dosiskonzepte

3.2.2.1 Hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie (HART)

Tabelle 2: Dosiskonzept HART

ZV	PTV	<u>N0-2b, N3</u>			<u>N2c</u>		
		ED	GD	Fx	ED	GD	Fx
3	HNOA	2	30	15	2	30	15
3 hy	HNOAhy	2 x 1,4	19,6	14	2 x 1,4	29,4	21
2 hy	HNOBhy	2 x 1,4	9,8	7	2 x 1,4	12,6	9
1 hy	HNOChy	2 x 1,4	12,6	9			

ZV, Zielvolumen, PTV=planning target volume, ED=Einzeldosis, GD=Gesamtdosis, Fx=Fraktion, hy=hyperfraktioniert

3.2.2.2 Simultaner integrierter Boost (SIB)

Die IMRT mit SIB wurde mit insgesamt 32 Fraktionen auf die oben genannten ZV verordnet. Das ZV 1 erhielt eine Einzeldosis von oder 2,2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70,4 Gy, das ZV 2 eine Einzeldosis von 1,9 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60,8 Gy und das ZV 3 eine Einzeldosis von 1,7 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54,4 Gy.

3.2.3 Planung und Durchführung der Strahlentherapie

Es erfolgte eine inverse Bestrahlungsplanung mittels der Bestrahlungsplanungssoftware Eclipse der Firma Varian in der Version 8.6. In der Regel erhielten die Patienten eine 7-Felder-IMRT. Nach Möglichkeit wurde bei der Berechnung des Bestrahlungsplans versucht eine mindestens unilaterale Schonung der (kontralateralen) Parotis mit einer mittleren Dosis ($D_{\text{mean}} \leq 26 \text{ Gy}$) nach Eisbruch et al. [17, 86] durchzuführen.

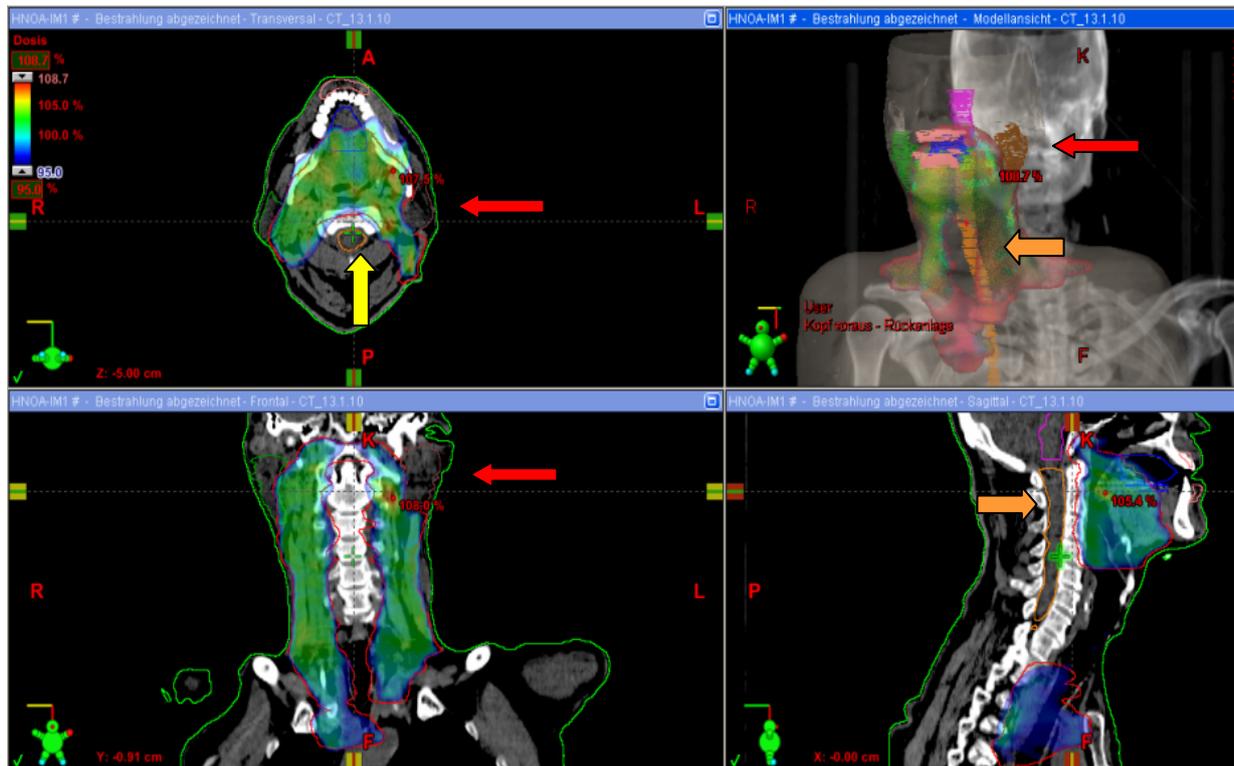


Abbildung 7: Bestrahlungsplan mit Parotisschonung (Pfeil rot), Rückenmarksschonung (Pfeil orange), transversale, frontale, sagittale Aufsicht und 3-D Übersicht, 95% Isodose

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten kamen die Volumen- bzw. Dosisvorgaben für Risikoorgane (s. Tabelle 3) nach den Quantec und EMAMI Empfehlungen zur Anwendung.

Tabelle 3: Risikoorgane (OAR), Vorgaben für Dosisbeschränkungen

OAR	Toleranzdosen	
Parotis kontralateral [86]	V15 ≤ 67%	Dmean ≤ 26 Gy
Parotis ipsilateral [80]	V30 ≤ 45% V45 ≤ 24%	Dmean ≤ 30 Gy
Gl. submandibularis [87]	Dmean < 35-39 Gy	
Mundhöhle	V60 < 50%	
Lippen	V60 < 50%	
Pl. brachialis	Dmax < 60 Gy	BÄD HART 66,4 Gy
Rückenmark	Dmax < 50Gy	
Pharynx	Dmean < 50Gy	
Mandibula	< 60 Gy	höher bei Hyperfraktionierung
Larynx, wenn nicht befallen	Dmean < 40-45Gy Dmax < 66Gy oder V50 < 27%	
Hirn	Dmax < 60-72 Gy	
Hirnstamm, Chiasma, N. opticus	Dmax < 54 Gy	
Linsen	< 10 Gy	
Gl. lacrimalis	Dmean < 30 Gy	

OAR=organ at risk, Gy=Gray, V=Volumen, Gl.=Glandula, Pl.=Plexus, N.=Nervus, Dmean=mittlere Dosis, Dmax=Maximaldosis, HART=hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie

Die folgende Abbildung zeigt ein Summen-Dosis-Volumen-Histogramm einer primären IMRT, die für einen Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, Stadium IV (UICC).

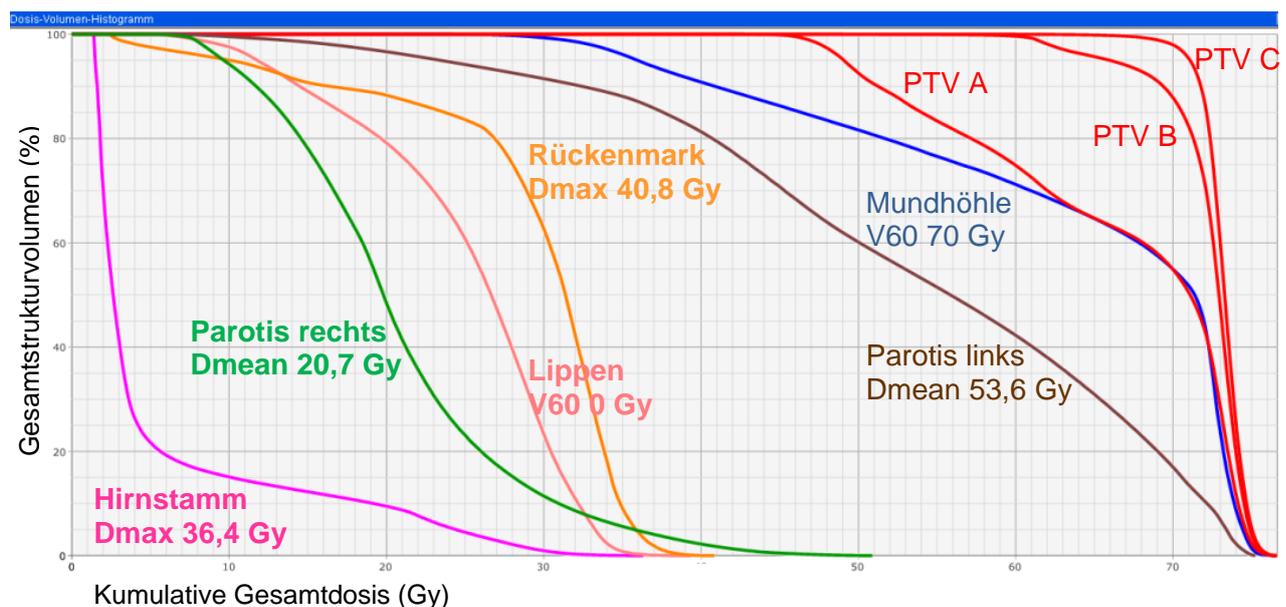


Abbildung 8: Beispiel DVH aus Summenplan Σ 72Gy; IMRT, Risikoorgane mit Dosisangaben; geschonte OAR fett gedruckt

Die Konturierung und Dosisverschreibung erfolgte entsprechend der „ICRU reports“ 50 und 83 auf 100% des ZV, die 95% Isodose umschließend. Nach Fertigstellung des Bestrahlungsplans und Beurteilung der Dosisverteilung und der ZV und OAR Belastung anhand des Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) im „ECLIPSE“-Bestrahlungsplanungssystem der Firma Varian-Medical Systems durch einen strahlentherapeutischen Facharzt und Medizinphysikexperten (MPE) erfolgte die Eingabe der Bestrahlungsparameter durch eine MTRA mit anschließender Überprüfung durch den MPE im „ARIA“ – Information System der Firma Varian. Die Qualitätssicherung erfolgte patientenbezogen mittels Bestrahlungsplankontrolle am Phantom am Linearbeschleuniger sowie im Rahmen einer Plausibilitätskontrolle der abgestrahlten „monitor units“ (MU) an einem intern erstellten Planberechnungsprogramm. Einmal monatlich erfolgte eine gerätebezogene Qualitätssicherung durch den MPE.

Vor dem Beginn der Strahlentherapie erfolgte eine bildgestützte Lagerungskontrolle von 0 und 270 Grad am Linearbeschleuniger sowie ggf. eine Lagerungskorrektur.

3.3 Chemotherapie

Die Applikation der Cisplatin- und 5-FU-Chemotherapie erfolgte ausschließlich intravenös über einen zentralen Venenzugang, Erbitux und MMC wurden in Ausnahmefällen auch über einen peripheren Venenzugang (z.B. Venflon™ Pro Safety der Firma BD) appliziert. Verwendet wurde zur Chemotherapie ein pectoral subkutan implantiertes Port-System (z.B. BardPort® der Firma Bard-access Systems), alternativ ein Picline-Katheter (z. B. PowerPicc® der Firma Bard-access System), der unter sonographischer Kontrolle entweder über die V. jugularis oder basilica eingeführt wurde und mit der Katheterspitze vor dem rechten Herzen in der V. cava superior platziert wurde.

Es erfolgten regelmäßige Laborkontrollen des Blutbildes, der Elektrolyte, der Nieren- und Leberwerte vor der ersten Applikation der ersten Zytostatikaapplikation, später mindestens einmal wöchentlich, aber immer am Tag vor Applikation der Chemotherapie. Bei Leukopenien unter 1,5 Zellen pro Nanoliter (nl) bzw. Neutropenien mit weniger oder gleich einer Zelle pro nl sowie Thrombozytopenien mit weniger als 50 000 Zellen pro nl erfolgte eine Dosisreduktion um 25% der Dosis oder ein Unterbrechung der Chemotherapie bis zur Besserung der Laborparameter. Bei Anämien mit einem Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 8 g/dl erfolgte die Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten.

Die Applikation von Cisplatin erfolgte bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 60 ml/min und einem Kreatininwert im Normbereich.

Patienten mit kardiologischem Risikoprofil erhielten außerdem vor Therapiebeginn eine transthorakale Echokardiographie, um eine bestehende Herzinsuffizienz vor der Infusion erheblicher Flüssigkeitsvolumina durch die Chemotherapie auszuschließen bzw. dementsprechend zu modifizieren.

3.3.1 Cisplatin

Im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie erfolgte die intravenöse Cisplatingabe in einer Dosierung von 30mg/m² KOF an den Tagen eins, acht, 15, 22, 29 und 36 der Strahlentherapie. Cisplatin wurde, wenn möglich, mit 5-FU kombiniert. Bei Kontraindikationen gegen 5-FU, ist es auch als alleinige simultane Chemotherapie angewendet worden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin erfolgte vor Beginn der Therapie die Durchführung einer Audiometrie und die Bestimmung des Serumkreatinins sowie der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Um die nephrotoxische und emetische Wirkung von Cisplatin zu minimieren erhielt jeder Patient vor und nach Cisplatinapplikation eine intravenöse Infusionslösung mit 1000 ml Natriumchlorid (NaCl) 0,9%, 500 ml Glucoselösung 5%, 13,5 mg Magnesium 10,17% und 15,6mg Kaliumchlorid 7,4% sowie 8 mg Dexamethason und 8 mg Ondansetron (Zofran®).

3.3.2 5-Fluorouracil (5-FU)

Die Applikation von 5-FU im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie erfolgte intravenös mittels Elastomerpumpe (z.B. Infusor® der Firma Baxter) als Dauerinfusion in einer Dosierung von 600 mg/m² KOF simultan zur Strahlentherapie an den Tagen eins bis fünf. 5-FU wurde sowohl in Kombination mit Cisplatin als auch mit MMC oder alleinig eingesetzt.

3.3.3 Mitomycin C (MMC)

Die MMC Applikation im Rahmen der simultanen RCT erfolgte als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 10mg/m² KOF in 100ml NaCl 0,9% an den Tagen fünf und 29 der Strahlentherapie. 30 Minuten vor Applikation erhielten die Patienten Ondansetron acht mg per os zur Antiemese. MMC wurde nach Möglichkeit in Kombination mit 5-FU bei vorliegenden Nebenwirkungen gegen Cisplatin wie initialer Gehörschädigung, eingeschränkter renaler oder kardialer Situation oder sehr reduziertem AZ des Patienten und bei Patienten mit sehr ausgeprägten nekrotischen Tumoranteilen, eingesetzt.

3.3.4 Cetuximab (Erbix®)

Die Applikation erfolgte als Kurzinfusion über 60 Minuten. Eine Woche vor Beginn der Strahlentherapie erhielten die Patienten einen „Cetuximab-preload“ mit 400mg/m² KOF, dann simultan zur Strahlentherapie 250mg/m² KOF in 250 ml NaCl 0,9%, einmal wöchentlich. 30 Minuten vor der Cetuximabgabe erhielten die Patienten eine Kurzinfusion mit einer Supportivmedikation aus einer Ampulle (Amp.) Fenistil, einer Amp. Ranitic und 12 mg Dexamethason in 100 ml NaCl.

3.4 Nachsorge

Die Nachsorgen erfolgten in der Regel sechs Wochen nach Therapieende, zur Kontrolle der Akutnebenwirkungen, dann alle drei Monate in den ersten zwei Jahren, ab dem dritten Jahr halbjährlich und danach jährlich. Nach fünf Jahren war die Tumornachsorge von strahlentherapeutischer Seite abgeschlossen. Erhoben wurden das aktuelle Gewicht, der Karnofsky Index (KI), der klinische Status der Primärtumorregion und der lokalen Lymphabflusswege (LAW) sowie die Nebenwirkungen. Eine Bildgebung zur Verlaufskontrolle erfolgte jährlich mittels i. v. Kontrastmittel-Computertomographie von Hals und Thorax oder Sonographie des Halses und Röntgen-Thorax sowie Ultraschall des Oberbauches. Neben der radioonkologischen Nachsorge erfolgte eine regelmäßige Nachsorge in der HNO-ärztlichen oder MKG-chirurgischen Abteilung der einweisenden Klinik und bei den behandelnden niedergelassenen HNO-ärztlichen Kollegen bzw. Kollegen der Onkologie.

Das Nachsorgeintervall (FU) wurde definiert als Zeitspanne vom ersten Tag der Therapie bis zum letzten dokumentierten Kontakt in der radioonkologischen Nachsorgesprechstunde der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Campus Virchow oder Campus Mitte sowie in der HNO-, der MKG- und der externen Nachsorgesprechstunde.

3.4.1 Überlebensdaten

Der untersuchte Zeitraum begann mit dem ersten Tag der Bestrahlung und endete mit Eintreten des entsprechenden (untersuchten) Ereignisses. Trat keines der untersuchten Ereignisse ein, wurde das Datum des letzten FU zur Berechnung des untersuchten Zeitraumes herangezogen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde als Endpunkt der letzte dokumentierte Zeitpunkt, zu dem der Patient nachweislich am Leben war, herangezogen. Erstellt wurden die Kaplan-Meier-Kurven zu rezidivfreiem Überleben (RFÜ), metastasenfreiem Überleben (MFÜ), krankheitsfreiem Überleben (KFÜ) und Gesamtüberleben (GÜ) für das Gesamtkollektiv.

3.4.2 Akutnebenwirkungen

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zu Akutnebenwirkungen umfassen die Schweregrade, welche am letzten Tag der Therapie erhoben worden waren. Evaluiert wurden Mukositis, Erythem/Dermatitis, Dysphagie, Xerostomie, Dysgeusie und Trismus anhand der „Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0“ (CTCAE v.3.0, s. Anhang).

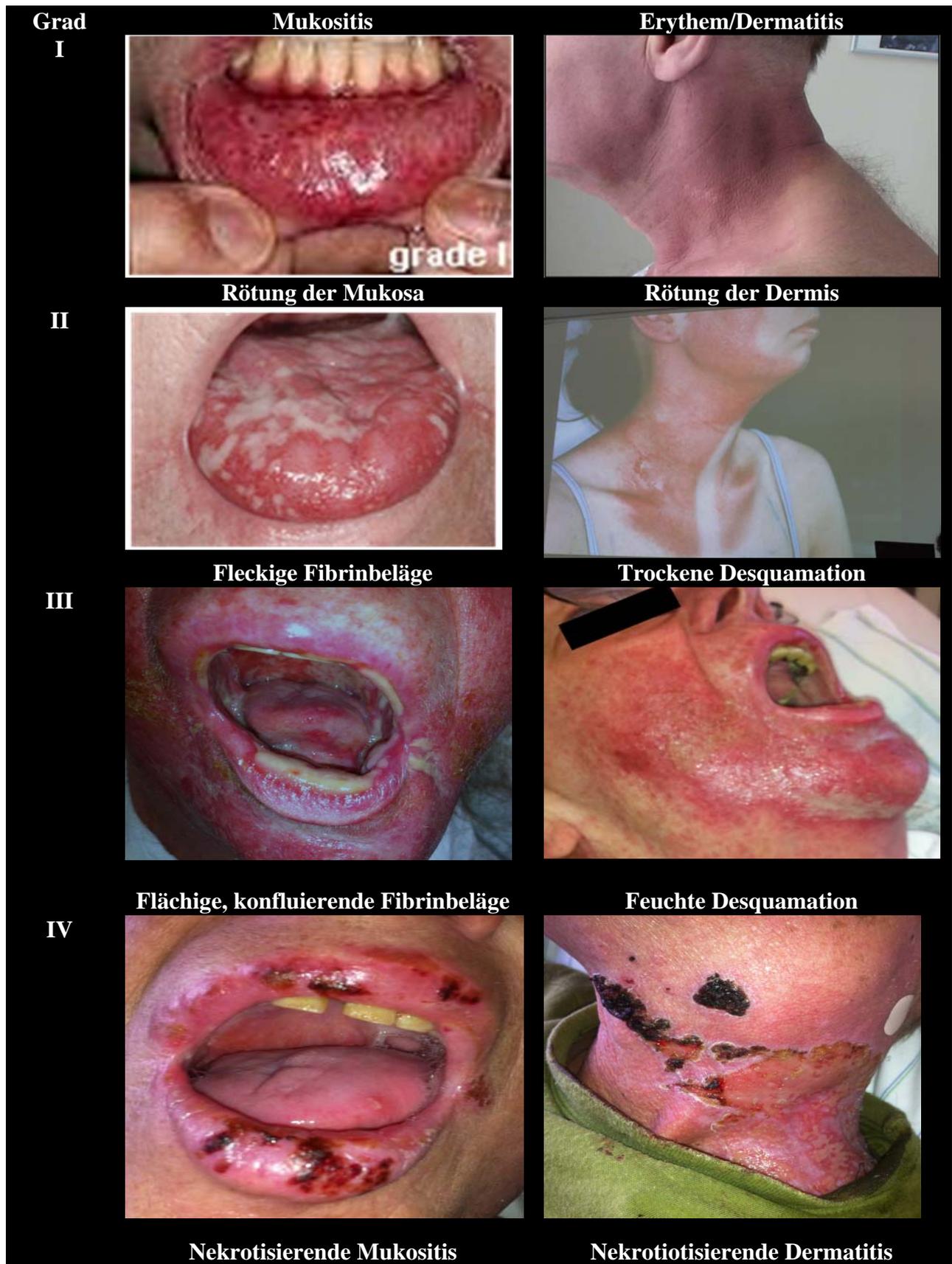


Abbildung 9: Akutnebenwirkungen an Mukosa und Dermis nach CTCAE v.3.0

3.4.3 Spätnebenwirkungen

Die Spätnebenwirkungen, Dysphagie, Xerostomie, Dysgeusie, Hyperpigmentierung, Fibrose und Ödembildung wurden zum Zeitpunkt des letzten FU erhoben wurden, ebenfalls nach den CTCAE V.3.0.

3.4.4 Parotisschonung

Anhand der Bestrahlungspläne und der DVHs in der „Eclipse-Planungssoftware“ der Firma Varian wurden die Dmean-Werte der Parotiden erhoben. Die Kriterien der Parotisschonung waren erfüllt bei einem $D_{\text{mean}} \leq 26$ Gy. Ausgewertet wurde die Häufigkeit einer uni- und bilateralen Parotisschonung sowie die mittlere Dosisbelastung der geschonten Parotiden in Gy. Zur Auswertung der Xerostomie s. Kap. 2.5.2

3.4.5 Gewichtsverlust

Vor Therapiebeginn, in der letzten Therapiewoche und zum Zeitpunkt des letzten FU wurde das Körpergewicht der Patienten erhoben.

3.4.6 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde anhand des Karnofsky-Index zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und des Therapieendes sowie zum Zeitpunkt des letzten FU erhoben.

3.5 Datenerfassung

Initial erfolgte die Selektion von 1137 Patienten/-innen, die laut Dokumentation des ICD-Codes im Eclipse-Planungssystem zwischen Januar 2000 und August 2010 eine Tumorerkrankung im HNO Bereich hatten, die strahlentherapeutisch behandelt worden war. Anhand der Dokumentation im internen Patientendokumentationssystem (SAP®) erfolgte dann die Auswahl der Patienten mit LASCCHN des Naso-, Oro-, Hypopharynx und der Mundhöhle. Anschließend wurden die Patienten, die eine primäre IMRT des LASCCHN erhalten hatten aus dem Eclipse-Planungssystem anhand der dokumentierten Bestrahlungspläne herausgesucht. Die relevanten Daten zum Tumorgeschehen (Erstdiagnose, Tumorstadium nach TNM/UICC, Histologie,

Lokalisation), AZ (klinischer Status, Nebenerkrankungen), EZ (Gewicht, Größe), Nebenwirkungsprofil, Interventionen (PEG-, TK-Anlage) und Therapien im Verlauf (OP, ChT) sowie Überlebens- (Gesamtüberleben (GÜ), krankheitsfreie Überleben (KFÜ))-, Rezidiv (lokale Kontrolle (LK))-, Metastasierungsstatus (metastasenfreies Überleben (MFS)) oder Sterbedatum und Todesursache der 138 Patienten, die nachweislich eine primäre IMRT bei LASCCHN erhalten hatten, wurden retrospektiv aus den Krankenakten, den vorliegenden Arztbriefen, dem internen Patientendokumentationssystem (SAP®) der Charité und nach telefonischer Rücksprache mit Patienten, behandelnden Ärzten sowie anhand eines per Fax an die behandelnden Ärzte gesandten Fragebogens (s. Anlage) erhoben.

3.5.1 Subgruppenanalyse

Es erfolgte eine Auswertung der Patientendaten des gesamten Kollektivs sowie eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Oropharynxkarzinomen.

3.6 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden in Microsoft Excel dokumentiert. Anschließend wurden die Daten in das IBM-SPSS-Statistics-Programm, Version 19, übertragen, in dem die deskriptive Statistik und die Überlebensdaten ausgewertet wurden. Die Überlebensdaten werden mittels Kaplan-Meyer-Kurven dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtes Kollektiv

Ausgewertet wurden die Patientencharakteristika und die Daten von 138 Patienten mit LASCCHN (Naso-, Oro-, Hypopharynx und Mundhöhle) bezüglich Überlebensdaten sowie Akut- und Spätnebenwirkungen, die zwischen Januar 2000 und August 2010 mit IMRT behandelt wurden. Das mediane FU des gesamten Kollektivs beträgt 15,5 Monate (Spannweite: 1 – 83 Monate).

4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 4: Patientencharakteristika des gesamten untersuchten Kollektivs

Patientencharakteristika	absolut (n=138)	prozentual (%)
Alter bei ED	59 LJ (39-85)	
Geschlecht		
männlich	109	79
weiblich	29	21
KI prätherapeutisch		
90-100%	80	58
70-80%	51	37
<70%	7	5
KI posttherapeutisch (n=131)*		
90-100%	47	34
70-80%	62	44,9
<70%	14	10
histol. Differenzierung (n=131)**		
G1	1	0,7
G2	88	63,8
G3	42	30,4
Tumorstadium (UICC)		
II	2	1,4
III	17	12,3
IV	119	86,3
Lokalisation PT		
Nasopharynx	16	11,6
Oropharynx	66	47,8
Tonsille	25	18,1
Uvula	4	2,9
Zungengrund	31	22,5
Weichgaumen	1	0,7
Hypopharynx	23	16,7
Mundhöhle	33	23,9
PEG	128	92,8
TK	21	15,2

ED=Erstdiagnose, LJ=Lebensjahre, KI=Karnofsky-Index, histol.=histologische, PECA=Plattenepithelkarzinom, PT=Primärtumor, PEG=perkutane Gastrostomie, TK=Trachealkanüle

*Bei 7 Patienten (5,1%) konnte kein posttherapeutischer KI erhoben werden, da die Patienten vor dem ersten FU verstarben.

**bei 7 Patienten (5,1%) konnte histologisch kein invasives Wachstum nachgewiesen werden

Anhand des TNM-Systems ergaben sich folgende Verteilungen:

Tabelle 5: Verteilung der TNM Stadien im gesamten Kollektiv

Stadium	T1	T2	T3	T4	gesamt
	2	20	45	71	138
N0	0	2	9	7	18
N1	0	2	4	4	10
N2	2	12	29	54	97
N2a	0	0	1	3	4
N2b	2	9	14	20	45
N2c	0	2	12	28	42
gesamt	2	11	27	51	91
N3	0	4	3	6	13

Am Ende der Therapie verringerte sich die Anzahl der Patienten mit einem initialen KI 90-100% von 80 (58%) auf 47 Patienten (34%), während die Anzahl der Patienten mit KI 70-80% von 51 (37%) auf 62 (44,9%) anstieg und sich die Anzahl der Patienten mit KI < 70% von initial 7 (5,1%) Patienten posttherapeutisch verdoppelte (n=14; 10%). Bei sieben Patienten (n=7; 5,1%) konnten keine Daten zum FU erhoben werden, da die Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapieende verstarben.

In sechs Fällen (n=6; 5,1%) konnte histologisch kein invasives Tumorwachstum nachgewiesen werden, bildmorphologisch war aufgrund der Tumorausdehnung in diesen Fällen ein invasives Wachstum anzunehmen.

4.1.2 Therapieregime

4.1.2.1 Strahlentherapie

Die folgende Graphik stellt die Verteilung (absolut und prozentual, bezogen auf die Gesamtanzahl des Kollektivs) der Patienten pro Halbjahr dar, die zwischen Januar 2002 und August 2010 bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Naso-, Oro-, Hypopharynx und der Mundhöhle eine primäre Radiochemotherapie in IMRT-Technik erhalten hatten. In den Jahren 2000 und 2001 wurden keine primären Radiotherapien bei inoperablen Kopf-/Halstumoren mit IMRT durchgeführt. Im Jahr 2010 wurden die Daten nur im ersten Halbjahr, bis August, erhoben.

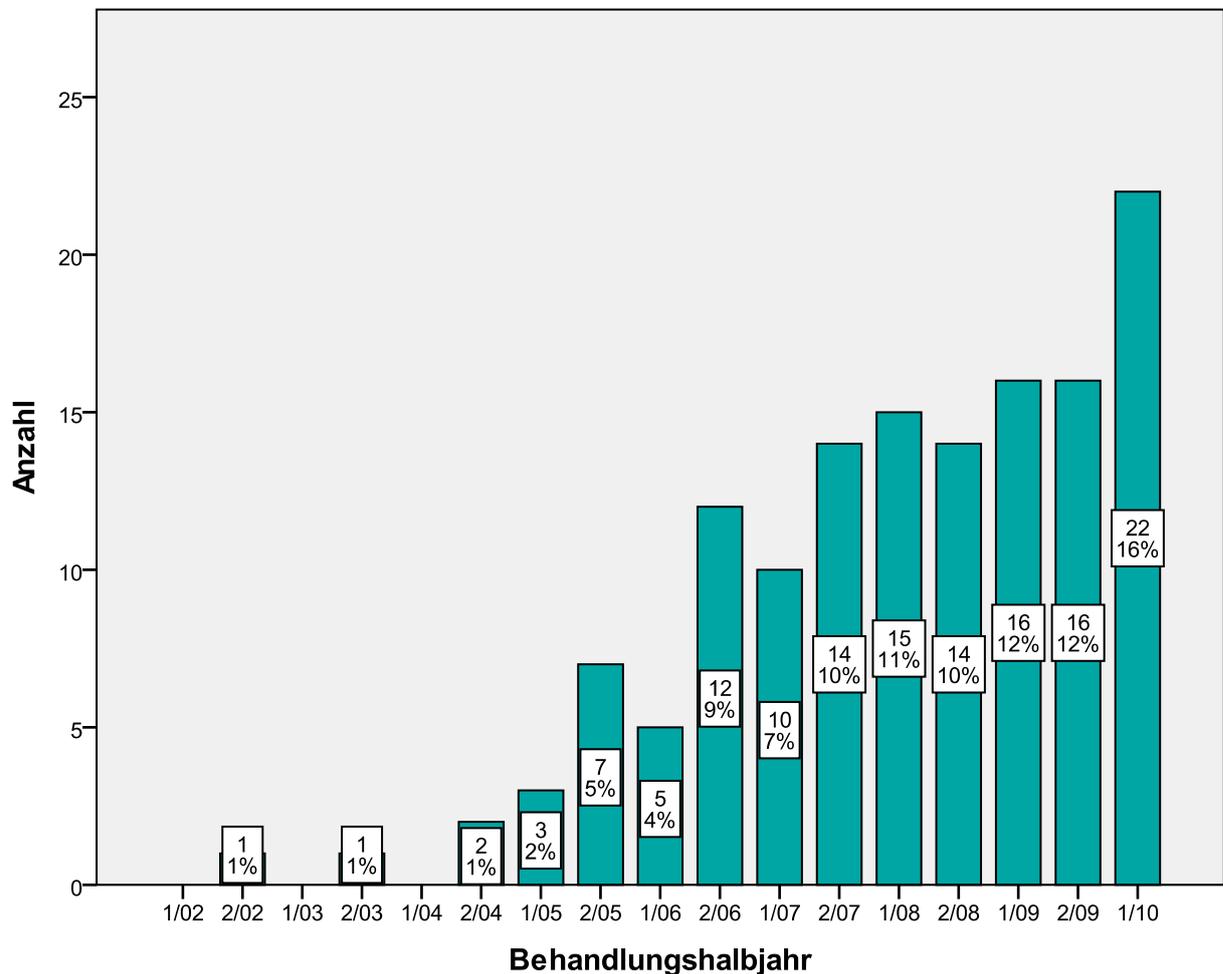


Abbildung 10: Anzahl der mit IMRT behandelten Patienten pro Halbjahr zwischen 2002-1. Halbjahr 2010

Es zeigt sich seit 2002 ein kontinuierlich zunehmender Einsatz der IMRT bei Patienten mit inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Naso-, Oro-, Hypopharynx und der Mundhöhle. Im ersten Halbjahr 2010 wurden bereits 22 Patienten (16%) mittels IMRT bestrahlt.

Die mediane Gesamtdosis der Radiotherapie lag bei 72 Gy (Spannweite: 66,4 - 74,8 Gy).

Tabelle 6: Dosierung und Fraktionierung der Radiatio

Fraktionierung	ED/Tag (in Gy)	GD (in Gy)	absolut (n=138)	%
HART*	2 / 2 x 1,4	72	93	67,4
initial HF	2 x 1,2	70-72,2	10	7,3
initial HAF	2 x 1,4			
SIB	1,7/2,1	70,2	17	12,3
	1,8/2,2	70,4		
NF	2	70-74	18	13

ED=Einzeldosis, Gy=Gray, GD=Gesamtdosis, HART=hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie, HF=Hyperfraktionierung, HAF=hyperfraktionierte Akzelerierung, SIB=simultaner integrierter Boost, NF=Normofraktionierung, w=Woche

* 2-30Gy, dann 2x1,4Gy bis kumulativ 72 Gy

4.1.2.2 Chemotherapie

135 Patienten (n=135; 97,8%) erhielten eine simultane Chemo- bzw. Antikörpertherapie (CTx bzw. ITx): 84 Patienten (n=84; 60,9%) erhielten eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU), 26 Patienten (n=26; 18,8%) erhielten eine kombinierte Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C (MMC), 9 Patienten erhielten eine alleinige Chemotherapie mit Cisplatin (n=9; 6,5%) oder Mitomycin C (n=9; 6,5%), zwei Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie mit 5-FU (n=2; 1,4%) und vier Patienten (n=4; 2,9%) erhielten eine simultane Antikörpertherapie mit Erbitux® (Cetuximab).

4.1.3 Überlebensdaten

4.1.3.1 Rezidivfreies Überleben

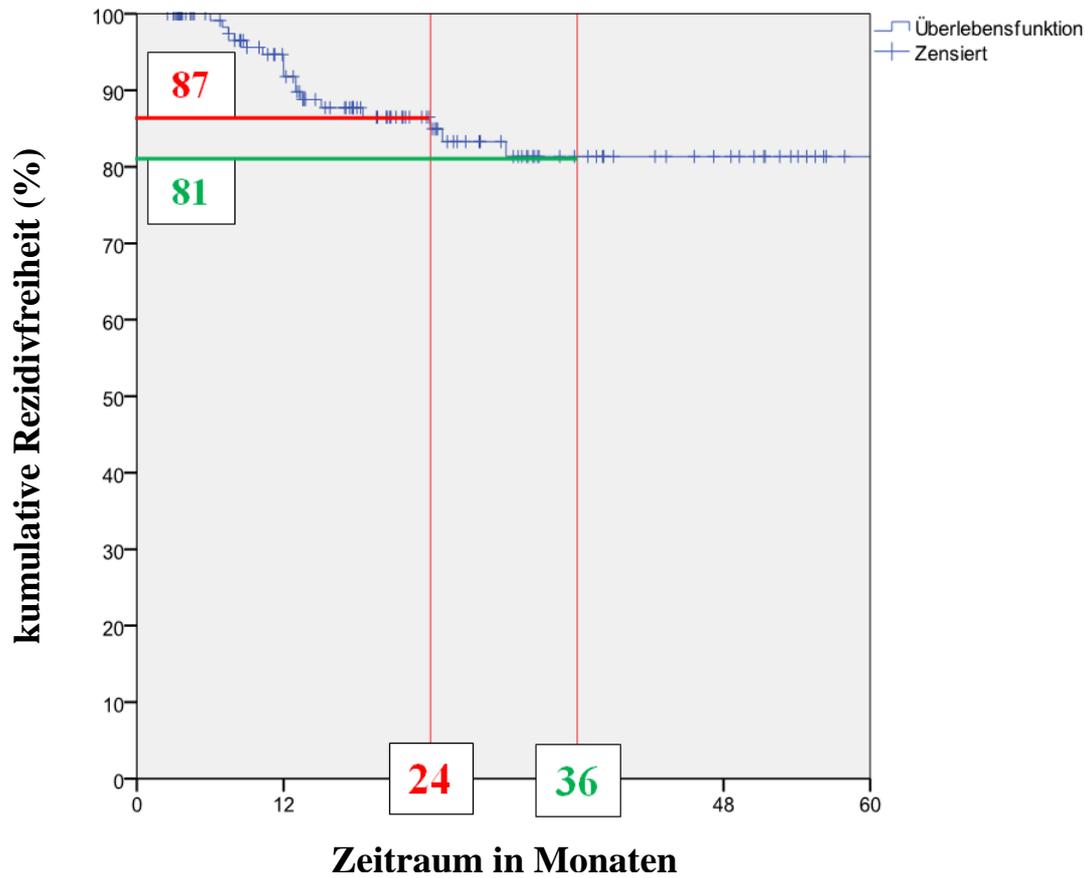


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des RFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten

Das RFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 87% und 81%. Das mediane RFÜ wurde nicht erreicht.

4.1.3.2 Metastasenfreies Überleben

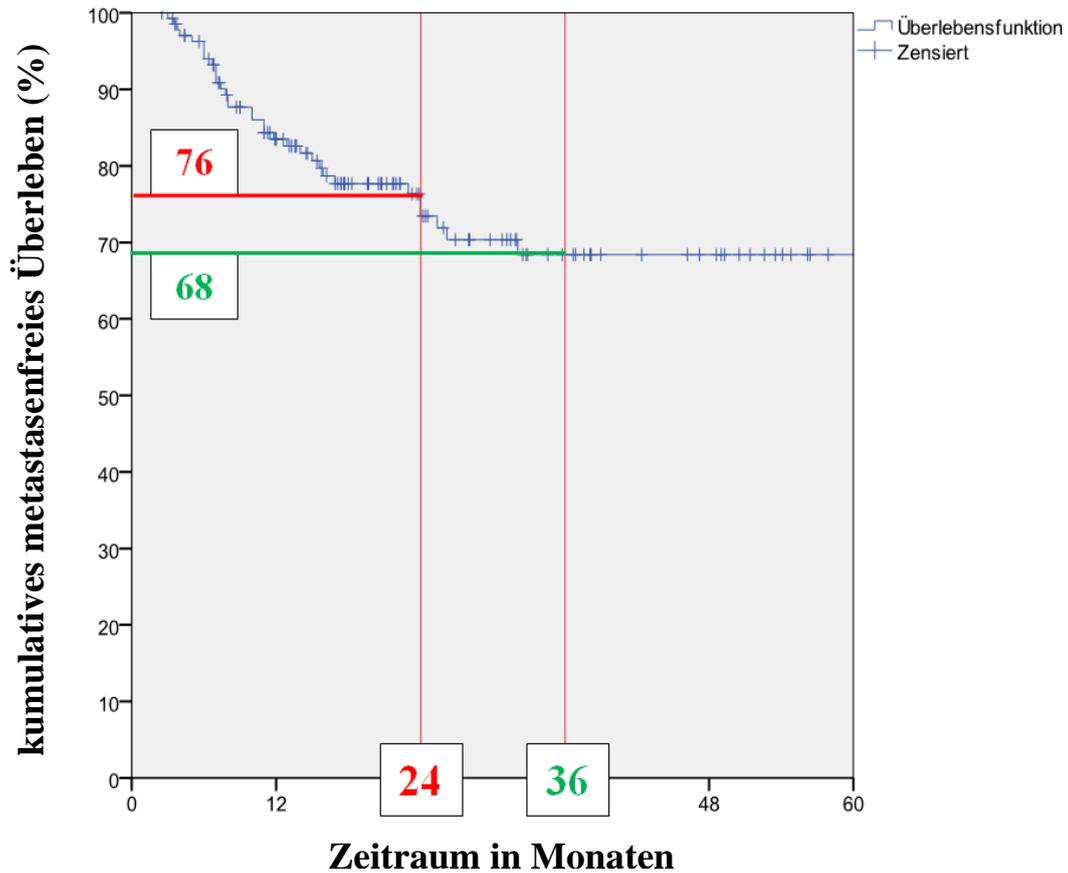


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des MFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten

Das MFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 76% und 68%. Das mediane RFÜ wurde nicht erreicht.

4.1.3.3 Krankheitsfreies Überleben

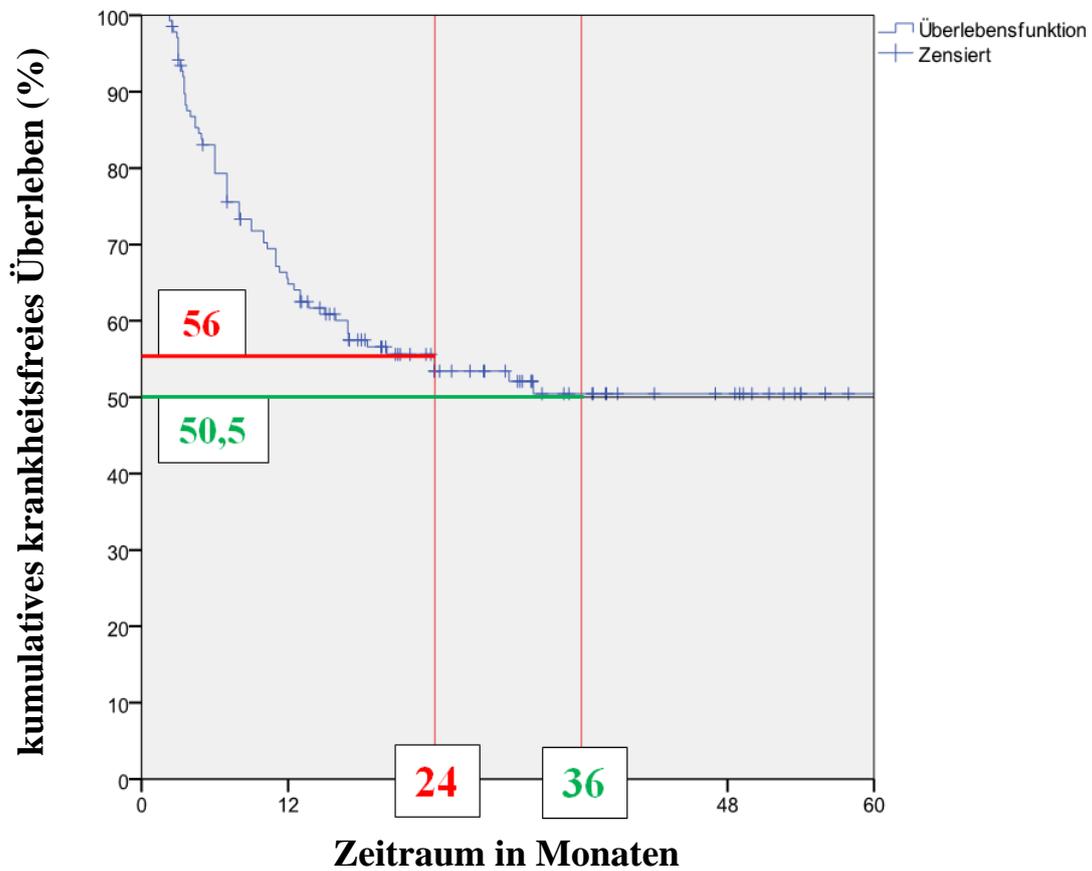


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des KFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten

Das KFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 56% und 50,5%. Das mediane KFÜ wurde knapp nicht erreicht.

4.1.3.4 Gesamtüberleben

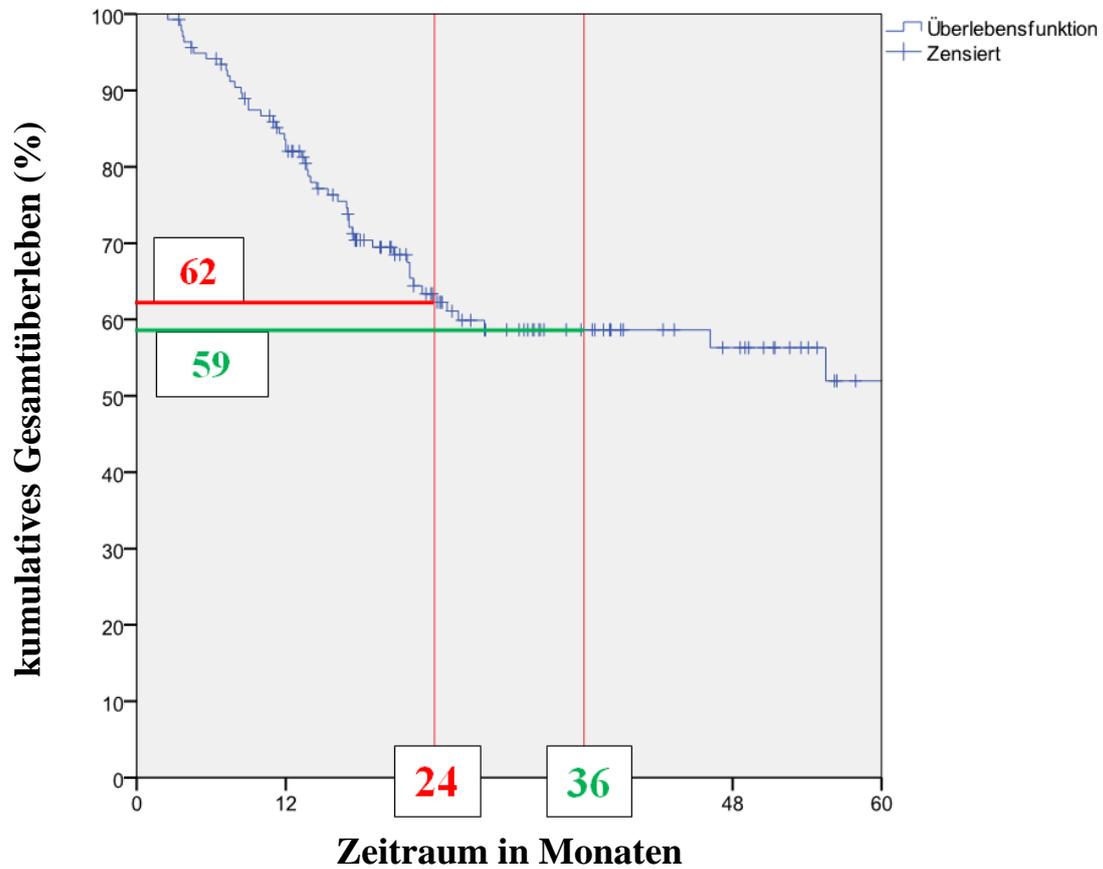


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des GÜ des gesamten Kollektivs in Monaten

Das GÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 62% und 59%. Das mediane GÜ wurde nicht erreicht.

4.1.4 Nebenwirkungen

4.1.4.1 Akutnebenwirkungen

Tabelle 7: Akutnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv

		<u>Akutnebenwirkungen n=138</u>											
		Mukositis		Dysphagie		Xerostomie		Dysgeusie		Trismus		Erythem	
Grad		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0		7	5,1	2	1,4	58	42	57	41,3	119	86,2	0	0
1		28	20,3	15	10,9	28	20,4	16	11,6	15	10,9	33	23,9
2		54	39,1	48	34,8	42	30,4	65	47,1	4	2,9	64	46,4
3		49	35,5	72	52,2	10	7,2	-		0	0	41	29,7
4		0	0	1	0,7	-		-		-		0	0

n=Patientenanzahl

An schweren radiogenen Nebenwirkungen zeigte sich nach Ende der Therapie bei 72 der Patienten (52,2%) eine Dysphagie III. Grades. Bei 49 Patienten (35,5%) trat eine radiogene Mukositis III. Grades und bei 41 Patienten (29,7%) ein Erythem III. Grades auf. 65 Patienten (47,1%) entwickelten im Verlauf der Strahlentherapie eine Dysgeusie II. Grades. Zehn (7,2%) Patienten entwickelten unter der Therapie eine Xerostomie II Grades.

Nach Therapieende kam es in nur in einem Fall zum Auftreten eine Dysphagie IV. Grades. Da der Patient prophylaktisch eine PEG erhalten hatte, konnte die gastrointestinale Ernährung bis zum Abklingen der Beschwerden gewährleistet werden. Grad V Nebenwirkungen traten nicht auf.

4.1.4.2 Spätnebenwirkungen

Bei elf Patienten (8%) konnten nach Therapieende keine Daten zu den Spätnebenwirkungen erhoben werden, da sie innerhalb der ersten drei Monate nach Therapieende verstorben waren.

Tabelle 8: Spätnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv

Spätnebenwirkungen n=127*

Grad	Dysphagie		Xerostomie		Dysgeusie		Trismus		HP		LÖ		Fibrose	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	55	43,3	50	39,4	75	59,1	115	90,6	111	87,4	83	65,4	87	68,6
1	20	15,8	50	39,4	43	33,9	11	8,6	13	10,2	38	29,8	33	26
2	29	22,8	26	20,4	9	7	1	0,8	3	2,4	6	4,8	8	6,4
3	22	17,3	1	0,8	-		0	0	-		0	0	0	0
4	1**	0,8	-		-		-		-		0	0	-	

n=Patientenanzahl; HP=Hyperpigmentierung; LÖ=Lymphodem

* die Spätnebenwirkungen von fünf (8%) Patienten konnten nicht erhoben werden, da diese vor dem ersten FU verstarben

**Dysphagie Grad IV aufgrund Tumorprogress eines Lokalrezidivs

Insgesamt zeigt sich eine Rückbildung der Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf.

Schwere Spätnebenwirkungen im Sinne einer Grad II Dysgeusie zeigten sich in neun Fällen (7%). Grad III Spätfolgen traten nur bezüglich der Dysphagie (n=22; 17,3%) und der Xerostomie (n=1; 0,8%) auf.

In 92,8 % der Fälle erfolgte die prophylaktische Anlage einer PEG-Sonde. Eine chronische Dysphagie Grad IV und damit eine absolute PEG-Abhängigkeit trat in nur einem Fall** auf. Dieser Patient erlitt 13,4 Monate nach Therapieende ein lokales Tumorrezidiv, das bei progredientem Tumorwachstum zur oben genannten Symptomatik führte.

Ansonsten traten keine Grad IV oder V Nebenwirkungen auf.

In 23 Fällen (16,7%) lag bei Erstdiagnose eine tumorbedingte Knocheninfiltration der Mandibula vor. Posttherapeutisch trat in drei Fällen (2,2%) eine Osteoradionekrose der Mandibula im Bestrahlungsfeld auf. Zwei der aufgetretenen Osteoradionekrosen entstanden bei Patienten mit initialer Knocheninfiltration und eine Osteoradionekrose trat ohne prätherapeutische Schädigung der Mandibula auf.

4.1.5 Gewichtsverlust

Bei drei (2,2%) Patienten konnten nach Therapieabschluss und bei zwölf (8,7%) Patienten im Rahmen des letzten FU keine Daten zum Körpergewicht erhoben werden.

Tabelle 9: Gewichtsverlust während der Radiatio und nach Therapieende

Gewichtsverlust		während Therapie (n=135)*		nach Therapie (n=126)**	
		absolut	%	absolut	%
0	(<5%)	64	46,4	60	43,5
I	(5-10%)	39	28,3	26	18,8
II	(10-20%)	23	16,7	29	21
III	(>20%)	9	6,5	11	8,7

* fehlende Angaben in 3 Fällen (2,2%)

** fehlende Angaben in 12 Fällen (8,7%)

4.1.6 Parotisschonung

Bei 58 (42%) Patienten erfolgte eine kontralaterale Parotisschonung mit einer Dmean von 22 Gy (range: 9,8 - 26 Gy). Bei acht (5,8%) Patienten konnte eine beidseitige Parotisschonung erfolgen. Bei diesen Patienten betrug die mediane, kontralaterale Parotisdosis 17,5 Gy (Spannweite: 5,4 – 25,6 Gy) und die mediane, ipsilaterale Belastung 19,6 Gy (Spannweite: 8,8 - 26 Gy).

Tabelle 10: Xerostomieraten akut und chronisch, mit und ohne Parotisschonung

Xerostomie	<u>Akute Xerostomie</u>				<u>chronische Xerostomie</u>			
	absolut		%		absolut		%	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Grad 0	25	33	39,1	44,6	19	31	29,7	41,9
Grad I	13	15	20,3	20,3	28	22	42,8	29,7
Grad II	20	22	31,3	29,7	10	16	15,6	21,6
Grad III	6	4	9,4	5,4	1	-	1,6	-

+ = Parotisschonung (n=66; **47,8%**)

- = keine Parotisschonung (n=72; **52,2%**)

4.2 Subgruppenanalyse der Patienten mit Oropharynxkarzinomen

Erhoben wurden die Patientencharakteristika und die Überlebensdaten sowie Daten zu Akut- und Spätnebenwirkungen für das Kollektiv der Patienten mit Oropharynxkarzinomen. Das mediane FU in dieser Subgruppe betrug 17,7 Monate (Spannweite: 1,4 – 71,2 Monate).

4.2.1 Patientencharakteristika

Tabelle 11: Patientencharakteristika des Kollektivs mit ausschließlich Oropharynx-Ca

Patientencharakteristika	Anteil absolut (n=66)	Anteil prozentual (%)
Alter bei ED	66 LJ (41-85)	
Geschlecht		
männlich	51	77,3
weiblich	15	22,7
KI prätherapeutisch (n=65)+		
90-100%	43	66,2
70-80%	19	29,2
<70%	3	4,6
KI posttherapeutisch (n=62)*		
90-100%	23	34,8
70-80%	32	48,5
<70%	7	10,6
Histol. Differenzierung (n=64)**		
G1	1	1,5
G2	44	66,7
G3	19	28,8
Tumorstadium (UICC)		
II	1	1,5
III	4	6,1
IV	61	92,4
Lokalisation PT		
Oropharynx	5	7,5
Tonsille	25	37,9
Uvula	4	6,1
Zungengrund	31	47
Weichgaumen	1	1,5
PEG	59	89,4
TK	7	10,6

ED=Erstdiagnose, LJ=Lebensjahre, KI=Karnofsky-Index, histol.=histologische, PT=Primärtumor, PEG=perkutane Gastrostomie, TK=Trachealkanüle

+ bei 1 Patienten konnte kein KI erhoben werden

*Bei 4 Patienten (6,1%) konnte kein posttherapeutischer KI erhoben werden, da die Patienten vor dem ersten follow FU verstarben.

**bei 2 (3%) Patienten konnte histologisch kein invasives Wachstum nachgewiesen werden

Folgende Verteilungen ergaben sich bezüglich der TNM-Stadien:

Tabelle 12: Verteilung der TNM Stadien im Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca

Stadium	T1	T2	T3	T4	gesamt
	2	6	25	33	66
N0	0	1	3	2	6
N1	0	0	1	2	3
N2	2	4	20	23	49
N2a	0	0	0	1	1
N2b	2	3	9	11	25
N2c	0	1	9	9	19
gesamt	2	4	18	21	45
N3	0	1	1	6	8

Zu Beginn der Therapie hatten 43 Patienten (65,2%) einen KI 90-100% und 19 Patienten (28,8%) einen KI 70-80%. Sechs Patienten (9%) hatten einen KI < 70%. Es zeigte sich nach Therapieende eine Abnahme der Patientenanzahl mit KI 90-100% (n=23; 34,8%) zugunsten eines KI 70-80% (n=32; 48,5%), während die Patientenanzahl mit KI < 70% (n=7; 10,6%) konstant blieb. Bei vier Patienten (6,1%) konnten keine Daten zum FU erhoben werden, da die Patienten innerhalb von drei Monaten nach Therapieende verstarben.

Trotz bildmorphologisch anzunehmendem invasiven Tumorwachstums aufgrund der Tumorausdehnung konnte in zwei Fällen (3%) histologisch kein invasives Tumorwachstum nachgewiesen werden.

4.2.2 Therapieregime

4.2.2.1 Strahlentherapie

Alle Patienten in diesem Kollektiv erhielten eine primäre kurativ intendierte Radiatio mit einer medianen GD von 72 Gy (Spannweite: 66,4 - 74,6 Gy).

Tabelle 13: Dosierung und Fraktionierung der Radiatio (ausschließlich Oropharynxkarzinompatienten)

Fraktionierung	ED/Tag (in Gy)	GD (in Gy)	absolut (n=138)	%
HART*	2 / 2 x 1,4	72	46	69,7
initial HF	2 x 1,2**	70-72,2	3	4,5
initial HAF	2 x 1,4			
SIB	1,7/2,1	70,2	9	13,6
	1,8/2,2	70,4		
NF	2	70-74	8	12,2

ED=Einzeldosis, Gy=Gray, GD=Gesamtdosis, HART=hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie, HF=Hyperfraktionierung, HAF= hyperfraktionierte Akzelerierung, SIB=simultaner integrierter Boost, NF=Normofraktionierung, w=Woche

* 2-30Gy, dann 2x1,4Gy bis kumulativ 72 Gy

**eine Patientin erhielt initial 2x1,2-54 Gy, dann Fortsetzung mit 2x1-74 Gy

4.2.2.2 Chemotherapie

Bis auf einen Patienten (1,5%) erhielten alle Patienten in diesem Kollektiv eine simultane Chemotherapie während der Strahlentherapie. 41 Patienten (62,1%) erhielten eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU und 15 (22,7%) Patienten erhielten simultan eine Kombination aus MMC und 5-FU. Sieben Patienten erhielten simultan eine Monochemotherapie, zwei (3%) Patienten mit Cisplatin und fünf (7,6%) Patienten mit MMC. Bei einem (1,5%) Patienten wurde die Chemotherapie aufgrund eines reduzierten AZ von Cisplatin auf MMC umgestellt. Ein Patient (1,5%) erhielt simultan zur Radiatio eine Antikörpertherapie mit Cetuximab (Erbix®).

4.2.3 Rezidivfreies Überleben

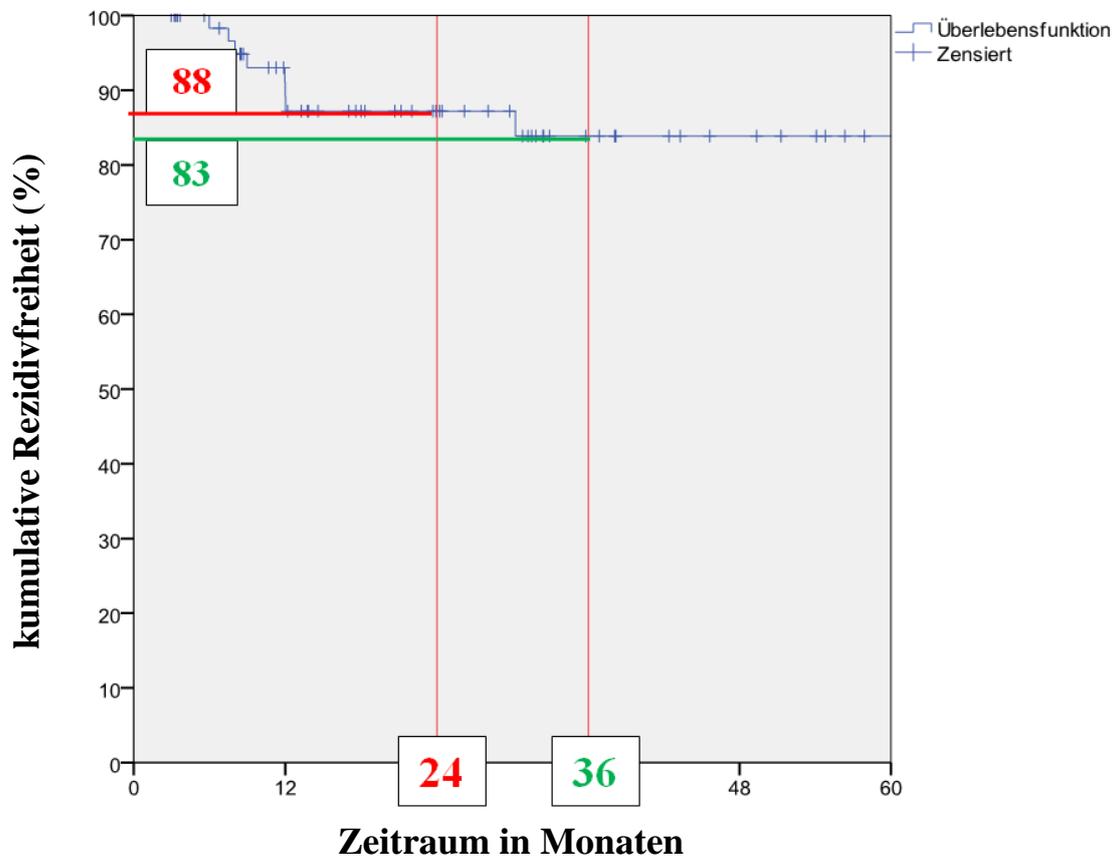


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des RFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten

Das RFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 88% und 83%. Das mediane RFÜ wurde nicht erreicht.

4.2.4 Metastasenfreies Überleben

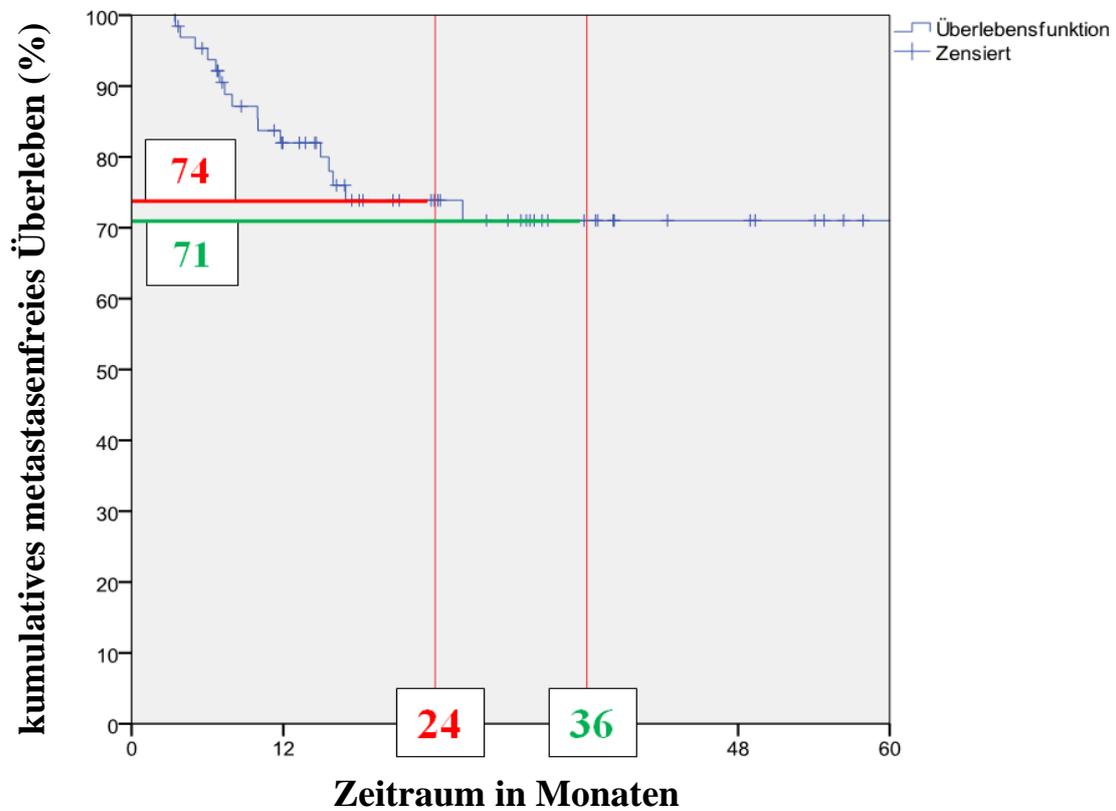


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des MFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten

Das MFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 74% und 71%. Das mediane MFÜ wurde nicht erreicht.

4.2.5 Krankheitsfreies Überleben

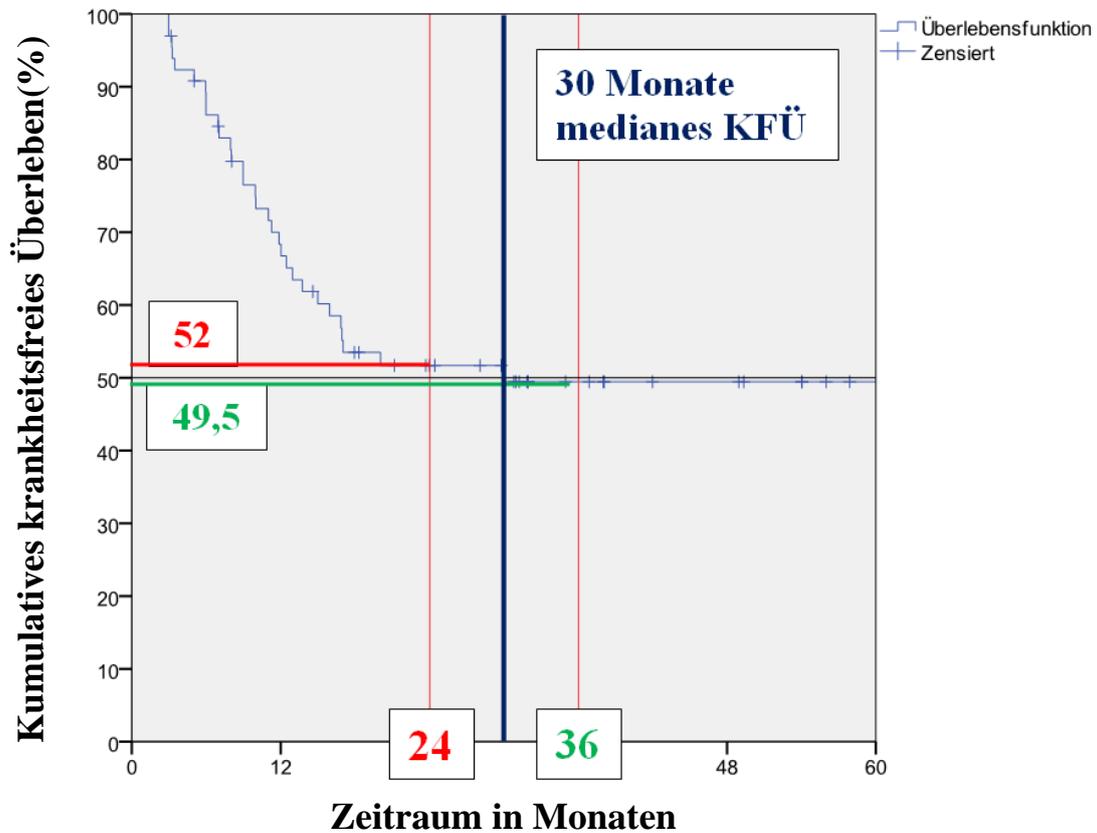


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des KFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten

Das KFÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 52% und 49,5%. Das mediane KFÜ betrug 30 Monate.

4.2.6 Gesamtüberleben

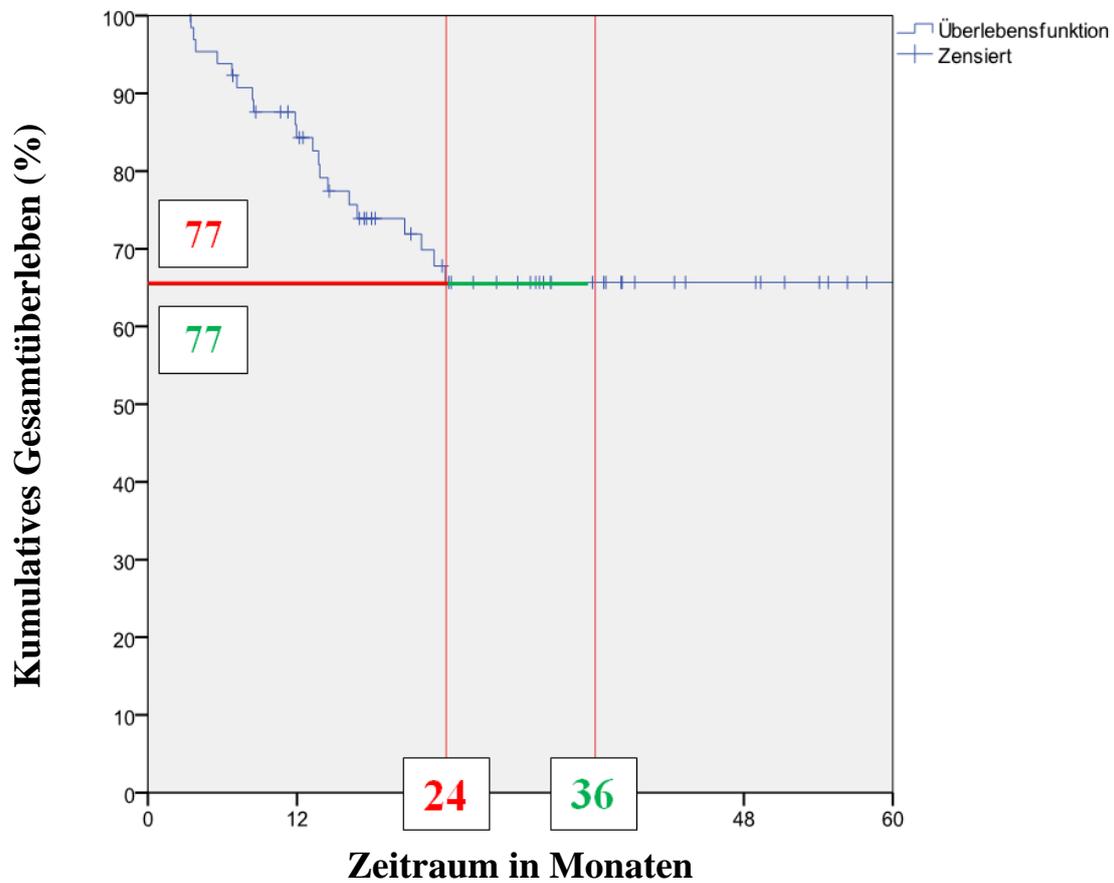


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des GÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten

Das GÜ nach 24 und 36 Monaten betrug 77%. Das mediane GÜ wurde nicht erreicht.

4.2.7 Akutnebenwirkungen

Tabelle 14: Akutnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca

Akutnebenwirkungen n=66

Grad	Mukositis		Dysphagie		Xerostomie		Dysgeusie		Trismus		Erythem	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	3	4,5	1	1,5	27	40,9	31	47	59	89,4	0	0
1	10	15,2	2	3	14	21,2	7	10,6	5	7,6	10	15,2
2	27	40,9	28	42,5	20	30,3	28	42,4	2	3	32	48,4
3	26	39,4	34	51,5	5	7,6	-		0	0	24	36,4
4	0	0	1	1,5	-		-		-		0	0

n=Patientenanzahl

An schweren akuten radiogenen Nebenwirkungen sahen wir bei Therapieabschluss 26 (39,4%) Patienten eine drittgradige Mukositis, bei 34 (51,5%) Patienten eine Dysphagie dritten Grades, bei fünf (7,6%) Patienten eine Xerostomie dritten Grades und bei 24 (36,4%) Patienten ein Erythem Grad III.

Wir sahen nur in einem Fall eine schwere Nebenwirkung vierten Grades. Dieser Patient entwickelte eine Dysphagie Grad IV, er war prophylaktisch mit einer PEG-Sonde versorgt worden. Grad V Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten.

4.2.8 Spätnebenwirkungen

Tabelle 15: Spätnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca

Spätnebenwirkungen n=61*

Grad	Dysphagie		Xerostomie		Dysgeusie		Trismus		HP		LÖ		Fibrose	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	29	47,6	25	41	36	59	55	90,2	51	83,6	39	64	38	62,3
1	9	14,7	25	41	21	34,4	5	8,2	8	13,1	20	32,7	21	34,4
2	15	24,6	11	18	4	6,6	1	1,6	2	3,3	2	3,3	2	3,3
3	8	13,1	0	0	-		0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	-		-		-		-		0	0	-	

HP=Hyperpigmentierung, LÖ=Lymphödem

* die Spätnebenwirkungen von fünf (7,6%) Patienten konnten nicht erhoben werden, da diese vor dem ersten FU verstarben

An schwerwiegenden radiogenen Spätnebenwirkungen traten lediglich acht (13,1%) Dysphagien Grad drei auf, Grad vier oder fünf Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten.

Bei fünf (7,6%) Patienten bestand initial eine Knocheninfiltration durch den Tumor. Im Verlauf nach Therapieende trat bei einem (1,5%) Patienten eine Osteoradionekrose auf.

5 Diskussion

Mit der IMRT bietet sich in der Radioonkologie eine neue Möglichkeit zur Behandlung von LASCCHN. Trotz multimodaler Therapieansätze mit RT, die mit normo-, hyper- oder hyperfraktioniert akzelerierten Schemata appliziert werden können [10], simultaner RCT [8] oder RAT [16] und Induktionstherapieeregimen, gefolgt von RT, RAT oder RCT [66, 67], ist das Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Naso-, Oro-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III bzw. IV nach UICC mit 56,3 % bzw. 38,9 %, 43,2 % bzw. 29,6 %, 35,5% bzw. 19,9% und 41,3% bzw. 26,5 % nach fünf Jahren schlecht [40].

Patienten mit K-/H-Tumoren scheinen, aufgrund der häufig asymmetrischen Wachstumsmuster, der dadurch bedingt komplex geformten strahlentherapeutischen Zielvolumina und der engen anatomischen Gegebenheiten zu funktionell entscheidenden Risikoorganen/-strukturen von einer IMRT besonders zu profitieren [49]. Die IMRT bietet aufgrund der, im Vergleich zur 2D-/3DCRT konformaleren ZV Abdeckung, zusätzlich zur Schonung der OAR, die Möglichkeit zur moderaten Dosisescalation in der Tumorregion. Hierdurch gewinnen die exakte Definition und Konturierung der ZV inklusive der Sicherheitssäume (CTV, PTV), die Qualität der zur Planung verwendeten Bildgebung, die sicher reproduzier- und kontrollierbare Lagerung des Patienten und die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden LAW eine zunehmend kritische Bedeutung.

Bezüglich der LRK, des KFÜ, des MFÜ und des GÜ zeigen Daten von Patienten mit LASCCHN, die mittels IMRT [49, 88] oder SIB-IMRT [83] behandelt wurden, gegenüber der 3DCRT überlegene Ergebnisse [89]. Insbesondere durch eine adaptive RT, bei der nach den ersten zwei bis drei Wochen ein erneutes Planungs-CT durchgeführt wird, um den Bestrahlungsplan an die veränderten anatomischen Verhältnisse anzupassen, lässt sich eine Verbesserung der NW, der LQ und der Therapieergebnisse erreichen [47, 48].

Analog zu der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung und des medianen Erkrankungsalter bei Patienten mit KH-Tumoren, sahen wir im hier evaluierten Patientenkollektiv 79% männliche und 21% weibliche Patienten (4:1) mit einem medianen Alter von 59 Jahren bei Erstdiagnose. In dieser Arbeit wurden 138 Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ausgewertet. Der Anteil an UICC Stadium IV Tumoren betrug 86% und der Anteil an Patienten mit Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen betrug 40,6%. Verglichen mit den in der Literatur verfügbaren retrospektiven Daten zum Überleben und zur LRK von

Patienten mit LASCCHN nach IMRT und simultaner Chemotherapie, unabhängig von der Tumor-Lokalisation, haben wir eine vergleichbare Patientenzahl ausgewertet (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Überlebensdaten nach IMRT bei LASCCHN im Literaturvergleich, gesamtes Kollektiv

Quelle	PT (%)	IMRT/ 3DCRT	UICC III/IV(%)	ChT (%)	FU mean	LRK (%)	MFÜ (%)	KFÜ (%)	GÜ (%)
Diese Studie 2014	Nasopharynx (16)	138/0	12/86	98	15	87	76	56	62
	Oropharynx (48)				2 J				
	Hypopharynx (17)				3 J				
	Mundhöhle (24)								
Lee 2003 [2]	NNH (16)	107/43	31/51	72	21	94			86
	Nasopharynx (57)				2 J				
	Oropharynx (15)				3 J				
	Schilddrüse (4) Andere (8)								
Daly 2007 [20]	Oropharynx (55)	46/23	19/51	51	25	92			74
	Mundhöhle (12)				2 J				
	Larynx (12)								
	Hypopharynx (12)								
	CUP (6)								
Studer 2006 [90]	Oropharynx (51)	80/35 (SIB)	21/31	77	18	82		78	88
	Mundhöhle (17)				2 J				
	Hypopharynx (15)								
	NNH (11)								
	Larynx (6)								
Studer 2010 [91]	Hypopharynx (53)	123/0 (SIB)	15/77	80	21	77	90	75	83
	Larynx (47)				2 J				
Daly 2011 [30]	Hypopharynx (76)	31/11	24/74	74	30	80	72	46	46
	Larynx (24)				2 J				
Schoenfeld 2008 [88]	Oropharynx (64)	100/0	22/64	54	32	87		78	71
	Nasopharynx (16)				3 J				
	Hypopharynx (14)								
	Larynx (6)								

PT=Primärtumorlokalisierung, P=primäre Therapie, NNH=Nasennebenhöhle, H=Hypopharynx, FU=follow up (Monate), J=Jahre

Die Zwei- bzw. Dreijahresüberlebensdaten für das gesamte untersuchte Patientenkollektiv bezüglich LRK, MFÜ, KFÜ und GÜ mit 87%, 76%, 56% und 62% bzw. 81%, 68%, 50,5% und 59% sind mit den Daten in der verfügbaren Literatur für die LRK mit 77-94%, das MFÜ mit 72-90%, das KFÜ mit 46-78% und das GÜ mit 46-88% vergleichbar [2, 20, 30, 88, 90, 91]. Jedoch stammen die in der Literatur verfügbaren Daten aus sehr inhomogenen Kollektiven bezüglich der Primärtumor-Lokalisationen, der Anzahl der primär behandelten LASCCHN und der Anzahl der Stadium III und IV (UICC) sowie der Stadien T3 und T4 (TNM) Patienten. Auch die Anzahl der Patientenzahlen variieren, mit Kollektivgrößen zwischen 42 von Studer et al. und 150 bei Lee et al., stark. Außerdem erschwert die Variabilität bzgl. der Länge des FU in den

verschiedenen Studien die Vergleichbarkeit der Daten. In dieser Arbeit beträgt das FU nur 15,5 Monate mit einer Spannweite von einem bis 83 Monate und ist damit vergleichsweise kurz.

Die Daten der Subgruppenanalyse unserer Patienten mit LASSCC des Oropharynx (n=66) waren insgesamt mit den in der Literatur verfügbaren Daten vergleichbar. Zwar haben Lee et al. [3], Hodge et al. [89], Shoushtari et al. [92] und Mendenhall et al. [93] deutlich größere Kollektive mit 293, 195, 112 und 130 untersuchten Patienten ausgewertet, der Anteil der mit IMRT behandelten Patienten bei Lee et al. [3] und Hodge et al. [89] ist jedoch mit 41 und 52 Patienten vergleichbar mit unserem Kollektiv. Mit 92% UICC Stadium IV Oropharynxkarzinomen in der vorliegenden Arbeit ist dieser Anteil im Vergleich zur Literatur, mit 67-90% [1, 3, 31, 89, 92-97] (s. Tabelle 17), hoch.

Die mediane Gesamtdosis der RT lag bei 72 Gy (range: 66,4 - 74,8 Gy) und 84,8% der Patienten erhielten eine kombinierte RCT mit CDDP und 5-FU oder MMC und 5-FU. Wir sehen nach zwei bzw. drei Jahren eine LRK, ein MFÜ, ein KFÜ und ein GÜ von 88%, 74%, 52% und 77%, bzw. 83%, 71%, 49,5% und 77% bei einem medianen FU von 17,7 Monaten. Im Literaturvergleich zeigen sich LR-Kontrollraten von 88% und 96,1% bzw. 87,5-96,1%, eine Fernmetastasenfreiheit von 84% bzw. 86-89%, ein KFÜ von 97,7 bzw. 77-97,7% und ein GÜ von 94,5% und 98% bzw. 76,5- 91% nach zwei bzw. drei Jahren [1, 3, 31, 89, 92-97] (s. Tabelle 17). Hinsichtlich des hohen Anteils an Stadium III- und IV Patienten (38% T3, 50% T4) und des mit 66 LJ hohen medianen Alters der Patienten, liegen die in dieser Arbeit erhobene LRK und periphere Kontrolle (FMÜ) sowie das GÜ der Oropharynxkarzinom-Patienten nach zwei und drei Jahren noch im vergleichbaren, wenn auch unteren Bereich der o. g. Publikationen [95, 96], fallen jedoch im Endpunkt des kontrollierten KFÜ sowohl nach zwei als auch nach drei Jahren deutlich ab [1, 3, 31, 89, 92-97].

Bezüglich Alter und T4 (TNM) Stadium zeigen Daly et al. [31] für Patienten mit Oropharynxkarzinomen einen signifikanten Zusammenhang zwischen oben genannten Faktoren und einem kürzeren krankheitsfreiem Überleben. Hodge et al. [89] applizierten eine mediane Gesamtdosis von 70 Gy, und zeigen bei einer Rate von 67% Stadium IV (UICC) Erkrankten und nur 54% simultan mit CT oder AT behandelten Patienten, die höchste Rate an krankheitsfreiem Überleben mit 94,5 % und 88,2 % nach zwei und drei Jahren. Bezüglich der TNM Verteilung finden sich hier jedoch nur 2% T4- und 11% T3-Tumoren (TNM), allerdings bei 68% ein N2-3 LK-Status. 51% der Patienten erhielten acht bis zehn Wochen nach Abschluss der RT eine „salvage neck dissection“ im Gegensatz zu 30% der mit 3DCRT behandelten Patienten. Der

zunehmende Einsatz der „salvage neck dissection“ bei mit IMRT behandelten Patienten wird von den Autoren einerseits auf ein zunehmend aggressiveres chirurgisches Vorgehen und andererseits auf die zunehmende Rate an fortgeschrittenem LK-Befall zurückgeführt, letzteres bedingt durch die Verbesserung der zur Verfügung stehenden radiologischen und nuklearmedizinischen Bildgebungsmodalitäten. Feng et al. [95] zeigen mit 88 % ebenfalls eine hohe Rate an krankheitsfreiem Überleben nach drei Jahren trotz 88% Stadium IV (UICC) Erkrankten. Diese Patienten erhielten eine RT mit einer medianen GD von 70 Gy und simultan eine CT mit Paclitaxel und Carboplatin, bei einem medianen Alter von 55 LJ. Der Anteil an T3- bzw. T4-Stadien (TNM) ist mit 23 % bzw. 25% im Vergleich geringer, allerdings sind die Raten an fortgeschrittenem LK-Befall (N 2-3) mit 83 % vergleichbar. Im Vergleich zu beiden Studien beobachten wir deutlich höhere Raten an lokal fortgeschrittenen PT mit 38 % und 50 % T3/T4-Tumoren, und vergleichbare Raten an fortgeschrittenem LK-Befall mit 86%.

Tabelle 17: Überlebensdaten nach IMRT für LASCC Oropharynx im Literaturvergleich

Quelle	Oropharynx/ Anderer PT	IMRT/ 3DCRT	UICC III/IV(%)	RT (Gy)	ChT (%)	FU (mo)	LRK (%)	MFÜ (%)	KFÜ (%)	GÜ (%)
Diese Studie 2014	66/0	66/0	6/92	72 66,4-74,8	99	17,7 2 J	88	74	52	77
						3 J	83	71	49,5	77
De Arruda, 2006 [94]	50/0	48/2	14/78	70 66-70	86	18 2 J	88	84		98
Lee 2006 [3]	293/0	41/252	15/85	70	100	31 3 J	92	86	82	91
Hodge, 2007 [89]	195/0	52/143	19/67	70 65,1-70,4	54	24 2 J	96,1		97,7	94,5
						3 J	96,1		97,7	88,2
Huang, 2008 [97]	71/0	71/0	24/76	70	100	33 3 J	90		81	83
Saba, 2009 [1]	65/15	80/0	10/90	70	93	31,2 3 J	87,5		78,3	81,2
Daly, 2010	107/0	85/22	11/85	66-70	98	29 3 J	91	89	77	79
Feng, 2010 [95]	73/0	73/0	12/88	70	100	36 3 J	96	93	88	90
Shoushtari, 2010 [92]	112/0	112/0	18/70	66-70	61	26,3 3 J	90,5	88,4	81,7	76,5
Mendenhall, 2010 [93]	130/0	130/0	18/72	70-74,4	100	35 5 J	84	93	85	76
Al-Mamgani, 2013 [96]	204/0	139/65	34/66	70	83	44 5 J	82		60	47

PT=Primärtumorlokalisation, NNH=Nasennebenhöhle, FU=follow up (Monate), J=Jahre

Die 5-Jahres Ergebnisse von Mendenhall et al. [93] und Al-Mamgani et al. [96] differieren untereinander, vor allem in Bezug auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben. Bei ähnlich fortgeschrittenen Tumorstadien 90 % bzw. 100 % Stadium III/IV (UICC) erhielten in dem von Mendenhall et al. untersuchten Kollektiv 41% der Patienten eine „salvage neck dissection“, im Gegensatz zu 5% bei Al-Mamgani et al.. Außerdem wurde zusätzlich bei 61% der von Mendenhall et al. behandelten Patienten eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt. Ein anderer Grund könnte das unterschiedlich lange FU der Studien sein, 35 Monate bei Mendenhall et al. und 44 Monate bei Al-Mamgani et al.. Ein Vergleich von Fünf-Jahresdaten mit den in dieser Arbeit erhobenen Therapieergebnissen bzgl. LRK, MFÜ, KFÜ und GÜ ist aufgrund des unsererseits zu kurzen FU von 17,7 Monaten nicht aussagekräftig.

Für Patienten mit LASCCHN konnte vielfach eine durch die IMRT signifikant verbesserte Schonung der Risikoorgane wie z. B. der Parotiden, der Mundhöhle, der Schlundmuskulatur, des Larynx oder des Sehapparats und somit ein verbesserter Funktionserhalt mit konsekutiv verbesserter LQ gegenüber der 3D-konventionellen RT gezeigt werden [51, 75, 76, 96, 98]. Diese Verbesserungen können erreicht werden, ohne die Therapieergebnisse der LRK, des KFÜ, des MFÜ und des GÜ negativ zu beeinflussen [78].

Neben der subjektiven Erhebung des Schweregrades der radiogenen Nebenwirkungen durch Befragung der Patienten anhand verschiedener Scores (CTCAE, LENT-SOMA, RTOG), können mit Hilfe objektivierbarer Methoden wie z. B. der Speichelszintigraphie, der Messung des Speichelflusses [99], Videofluoroskopie, Endoskopie oder Breischluck unter Durchleuchtung [100] objektive Aussagen über die Veränderungen der Nebenwirkungen im Laufe der Therapie getroffen werden [99, 101]. Die akut und spät aufgetretenen Nebenwirkungen in dieser Arbeit wurden anhand der CTCAEv3.0 erhoben. Objektivierbare Methoden zur Erhebung der Xerostomie- oder Dysphagie-Inzidenzen sind nicht erfolgt.

Häufige Nebenwirkungen der RT, welche die Lebensqualität der Patienten auch nach Therapieende deutlich einschränken, sind vor allem die Xerostomie und die Dysphagie mit Aspirationsneigung [76, 77, 102]. Eisbruch et al. [86] haben gezeigt, dass ein starker Anstieg der Xerostomieraten ab einer mittleren Belastung (D_{mean}) des gesamten Organs von 20-26 Gy auftritt. Die zu Grunde liegenden Daten dieser Angaben stammen jedoch noch aus der prä-IMRT Ära. Wird die kontralaterale Parotis mit Hilfe der IMRT geschont, kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Xerostomieraten im Vergleich zur 3D-konformalen R(C)T [78]. Bezüglich der Parotisschonung im Rahmen der QUANTEC-Analysen erschien 2010 die Empfehlung von Deasy et al. [80] eine $D_{mean} \leq 20$ Gy für die unilaterale Parotis und $D_{mean} \leq 25$ Gy für beide Parotiden anzustreben. Sofern eine Kompromittierung der ZV vermieden werden kann, sollte die Schonung beider Parotiden erfolgen [103]. Entsteht eine Xerostomie, kommt es zu einer Reduktion des serösen Speichels und es bildet sich zäher Schleim. Dies kann zu Schlafstörungen durch Austrocknung der Mundschleimhäute, schlechter Mundhygiene mit Schädigung des Zahnschmelzes [104], Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und beim Kauen sowie zu Veränderungen des Geschmacks führen [103]. Hierdurch wird das tägliche Leben der Patienten und damit die LQ deutlich eingeschränkt. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurde eine mindestens ipsilaterale Parotisschonung mit einer $D_{mean} \leq 26$ Gy angestrebt. Bei 42% der untersuchten Patienten wurde die kontralaterale Parotis mit einer D_{mean} zwischen 9,8 und 26 Gy geschont, bei 5,8 % der Patienten erfolgte sowohl eine kontralaterale (Spannweite: 5,4 – 25,6 Gy) als auch eine ipsilaterale (Spannweite: 8,8 - 26 Gy)

Parotisschonung. Akute Xerostomien Grad 1-3 sind in vergleichbarer Häufigkeit bei Patienten mit und ohne Parotisschonung aufgetreten. Bezüglich der chronischen Xerostomie zeigen sich keine (Grad 0) oder eine Grad I Xerostomie bei 41,9% bzw. 29,7% der Patienten in der Gruppe mit Parotisschonung und 29,7% bzw. 42,8% bei den Patienten ohne Parotisschonung. Grad II Xerostomien traten mit 21,6% im Vergleich zu 15,6% etwas häufiger bei Patienten mit geschonter Parotis auf. Der deutlich höhere Anteil an Patienten in dieser Arbeit, die nach Ende der RT nicht mehr unter einer Xerostomie leiden, korreliert mit den existierenden Daten, dass die IMRT die Parotisschonung verbessern und damit die Senkung der Xerostomieraten erreichen kann. Eine Hypothese, die den etwas höheren Anteil an Grad II Xerostomien trotz Parotisschonung erklären könnte ist die, dass die Schonung der kontralateralen Parotis auf Kosten der ipsilateralen Parotis erfolgt ist. Während bei der 3DCRT zwar beide Parotiden eine höhere Dmean als 26 Gy erhielten, wurden sie evtl. homogener im mittleren Dosisbereich belastet, so dass zwar an beiden Parotiden Schädigungen aufgetreten sind, die aber über einen längeren Zeitraum wieder repariert werden konnten. Wird nur die kontralaterale Parotis geschont, werden beim Einsatz der IMRT deutlich höhere mediane Dosen an der ipsilateralen Speicheldrüse eingestrahlt, die evtl. eine dauerhafte Schädigung des gesamten Organs verursachen, so dass am Ende nur die Funktionalität der geschonten Drüse erhalten bleibt. Um diese Theorie zu bestätigen müsste eine zusätzliche Auswertung der medianen Parotisdosen an der ipsilateralen Parotis durchgeführt werden, die dann mit Daten aus der 3DCRT verglichen werden. Deasy et al. [80] und Tribius et al. [103] empfehlen nach Möglichkeit die Schonung beider Parotiden. Dies ist jedoch bei Patienten mit LASCCHN aufgrund des häufig fortgeschrittenen LK-Befalls nur selten möglich. In dieser Arbeit wurde in einem Fall (1,6%) eine chronische Xerostomie Grad III in der Gruppe der Patienten ohne Parotisschonung gesehen. Hierbei handelt es sich um eine Patientin mit einem T4 Nasopharynxkarzinom mit bilateralem LK-Befall, bei der eine Parotisschonung nicht möglich war. Sie erhielt eine initial hyperfraktionierte RT mit 2 x 1,2 – 54 Gy auf das ZV 3. Ordnung, anschließend 2 x 1 – kumulativ 60 Gy auf das ZV 2. Ordnung und 2 x 1 – kumulativ 74 Gy auf das ZV 1. Ordnung. Simultan erfolgte eine Chemotherapie mit fünf Zyklen CDDP (30mg/m² KOF weekly) und einem Zyklus 5-FU (600mg/m² KOF d1-5). Die Dmean an der rechten bzw. linken Parotis betrug 69,6 bzw. 70,4 Gy.

Deasy et al. [80] empfehlen außerdem die Schonung der Submandibulardrüsen, Murdoch-Kinch et al. [87] zeigten, dass eine Schonung der Gll. submandibulares mit einer Dmean \leq 39 Gy ebenfalls zu einer Verbesserung der Xerostomieraten unter und nach R(C)T führt. Eine Schonung der Gll. submandibulares ist jedoch nur dann möglich, wenn das kontralaterale Level

IB nicht in die elektive RT der LAW mit einbezogen wird, da diese Drüse nach den Konturierungsrichtlinien von Grégoire et al. [84, 85] Teil dieses LK-Levels ist. Die Schonung kleinerer enoraler Speicheldrüsen führt ebenfalls zu einer Verbesserung der Xerostomieraten. Hierfür wird die Mundhöhle als Risikoorgan definiert. Die Dmean der Parotiden, Submandibularisdrüsen ($D_{\text{mean}} < 50 \text{ Gy}$ kontralateral) und der Mundhöhle ($D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$) sind statistisch signifikante Prädiktoren für die Entstehung der Xerostomie [101].

Bath et al. [105] empfehlen in einem Review von 2013 die Dmean an der Schlundmuskulatur auf $< 55 \text{ Gy}$ und am glottischen und supraglottischen Larynx $< 40 \text{ Gy}$ zu beschränken. Daten zur Belastung des Schlunds und des Larynx wurden in dieser Arbeit nicht erhoben. In den zitierten Studien zeigte sich oberhalb dieser Belastung eine Schädigung von nervalen Strukturen, das Auftreten von Ödemen der am Schluckakt beteiligten Muskeln, eine Einschränkung der Zungen- und Zungengrundbeweglichkeit sowie eine Schädigung laryngealer Strukturen. Dies führt zur Ausbildung von funktionellen Einbußen im Rahmen des Schluckakts. Neben den offensichtlichen Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme fördert die Dysphagie außerdem eine Aspirationsneigung, die in Aspirationspneumonien münden kann. Um diese Komplikationen zu umgehen und die enterale Ernährung der Patienten zu gewährleisten erfolgt in vielen Fällen die prophylaktische Anlage einer PEG-Sonde vor Therapiebeginn. Dies führt jedoch dazu, dass nicht nur die Lebensqualität der Patienten deutlich eingeschränkt wird, sondern auch, dass die Patienten das Schlucken „verlernen“. Im schlechtesten Fall erfolgt die Nahrungsaufnahme dauerhaft über die Sonde. [106] Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten erfolgte in 92,8 % der Fälle die Anlage einer prophylaktischen PEG-Sonde. Eine chronische Dysphagie Grad IV und damit eine absolute PEG-Abhängigkeit trat in nur einem Fall auf. Dieser Patient erlitt 13,4 Monate nach Therapieende ein lokales Tumorrezidiv, das bei progredientem Tumorwachstum zur oben genannten Symptomatik führte. Können die oben genannten Strukturen geschont werden, zeigt sich ein zeitlicher Verlauf der Xerostomie- und Dysphagieentstehung und -rückbildung. Während und bis drei Monate nach Ende der R(C)T verschlechtert sich die Symptomatik kontinuierlich, während es anschließend bis zum 24. Monat nach Therapieende zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik kommt [51].

Bei Patienten mit LASCCHN kann es jedoch auch durch die Grunderkrankung zu funktionellen Einbußen im Rahmen von Xerostomie und Dysphagie kommen, wenn große Tumormassen die Ausgänge der Speicheldrüsen verlegen, diese infiltrieren oder den Pharynx verlegen. In diesen Fällen kann die Tumorreduktion unter der R(C)T zu einer Verbesserung der initialen Symptomatik führen.

Akutnebenwirkungen im Sinne einer Mukositis, Dysphagie oder Xerostomie führen häufig zu einem Gewichtsverlust während der Therapie [107]. Dies hat weitreichende Konsequenzen. Einerseits wird die Immunabwehr der Patienten durch die fehlenden nutritiven Proteine im Organismus herabgesetzt, andererseits kommt es zu einer Veränderung der anatomischen Verhältnisse unter Strahlentherapie durch ödematös entzündliche Tumor- bzw. Gewebsschwellungen oder Schrumpfung des Tumors selbst, die einen Einfluss auf die geplanten Zielvolumina und die Lagerung des Patienten (Lockerung der Maske) haben. Letzteres kann in Kombination mit dem Tumoransprechen auf die Therapie die Durchführung eines erneuten Planungs-CTs und die Erstellung eines neuen Bestrahlungsplans erfordern, um das Therapieergebnis im Hinblick auf die Lebensqualität und das Überleben zu verbessern [47, 48]. Langius et al. [45] beobachteten im Rahmen einer prospektiven Studie bei kurativ behandelten Patienten mit K-/H-Karzinomen in 26% der Fälle einen Gewichtsverlust zwischen 5-10% und in 24% der Fälle einen Gewichtsverlust >10%. Sie zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust und einer Abnahme der Lebensqualität. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Daten, die in dieser Arbeit erhoben wurden. In 28,3% der Fälle sahen wir einen Gewichtsverlust zwischen 5-10% und bei 23,2% der Patienten >10% Gewichtsverlust. Aussagen bzgl. der LQ wurden in dieser Arbeit nicht erhoben. Nach Chen et al. [108] zeigte der Einsatz einer prophylaktischen PEG-Anlage eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit und Compliance, bei geringeren Dysphagieraten und einer Minimierung des Gewichtsverlusts während der Radiochemotherapie. In unserem Kollektiv wurde der Großteil der Patienten prophylaktisch mit einer PEG-Sonde versorgt, wodurch ein akuter schwergradiger Gewichtsverlust nach Therapieende in mehr 70 % der Fälle vermieden werden konnte.

Aufgrund der häufigen Tumornähe zu knöchernen Strukturen wie z. B. der Mandibula kann es bei Patienten mit LASCCHN zur Ausbildung einer Osteoradionekrose kommen. Während die Häufigkeit bei der 3DCRT zwischen 5-15% liegt, konnte durch hyperfraktionierte bzw. hyperfraktionierte akzelerierte RT-Schemata eine Senkung des Osteoradionekrosrisikos auf < 1-6% erreicht werden. [109] Wir beobachten 3 (2,2%) aufgetretene Osteoradionekrosen nach Therapieende bei dem allerdings noch limitierten FU unserer Patienten. Initial lag bei 23 (16,7%) Patienten eine tumorbedingte Knocheninfiltration der Mandibula vor. Zwei der aufgetretenen Osteoradionekrosen entstanden bei Patienten mit initialer Knocheninfiltration und eine Osteoradionekrose trat ohne prätherapeutische Schädigung der Mandibula auf. Somit korreliert die Osteoradionekroserate in unserem Kollektiv mit den Ergebnissen von Studer et al. [109].

Seltener kann es zu einer Schädigung des Rückenmarks im Sinne eines L'-hermitte-Syndroms oder zur Schädigung peripherer Nerven des Plexus brachialis kommen. Die Empfehlung zur Schonung des Plexus brachialis nach RTOG Leitlinie ist die $D_{max} < 60-66$ Gy, wobei diese Vorgaben bei sehr fortgeschrittenen Oro-, Hypopharynx- und Larynxtumoren mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall, insbesondere im Level II-IV, aufgrund der anatomischen Verhältnisse nur schwer erreicht werden können. In diesen Fällen kann eine Hyperfraktionierung der RT eine Plexusschonung bei gleichzeitig ausreichender RT-Dosis im Tumor ermöglichen. Radiogene Plexopathien treten sehr selten auf [98]. Plexopathien oder Schädigungen des Rückenmarks, die sich in einem L'-hermitte-Syndrom manifestieren, sind bei den von uns untersuchten Patienten nicht aufgetreten.

Nutting et al. [110] zeigten eine erhöhte Fatigue-Rate bei den mit IMRT behandelten Patienten. Diese Beobachtung könnte aus der zwar niedrigen, aber homogeneren Gesamtbelastung der Normalgewebe, die aufgrund der größeren Anzahl von Einstrahlrichtungen ($n=7-9$) bei der IMRT entsteht, resultieren (s. Abbildung 2). Ob diese homogene Normalgewebsbelastung, deren Anteil wesentlich höher bei der IMRT als bei der 3DCRT ist auch in einer erhöhten Zweitmalignomrate resultiert ist bisher unklar.

Mit der IMRT bietet sich die Möglichkeit radiogene Akut- und Spätnebenwirkungen zu minimieren ohne dabei das Therapieergebnis bzgl. lokoregionäre Kontrolle und Überleben zu beeinträchtigen [96].

Insgesamt ist ein Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Daten für akute und späte Nebenwirkungen mit der Literatur erschwert, da die Auswertung anhand unterschiedlicher Kriterien bzw. Bewertungsprotokolle (CTCAE, RTOG, LENT-SOMA) [3, 31, 94, 96] (s. Tabelle 18) erfolgte. Verschiedene Veröffentlichungen zu dieser Thematik variieren bezüglich der Zeitspanne des FU (akute NW: Spannweite: 18-46 mo), insbesondere im Falle der 3DCRT-Daten [3, 96] liegen aufgrund der älteren Technik und damit längeren Anwendung deutlich längere Nachbeobachtungszeiten vor. Außerdem variiert die Anzahl der mit IMRT behandelten Patienten stark (akute NW: Spannweite: 32-138). In 86-100% erhielten die Patienten eine simultane CT oder AT, wobei unterschiedliche Chemotherapeutika und Therapieregimes zur Anwendung kamen. Sowohl dieser Umstand als auch die verschiedenen RT-Gesamtdosen zwischen 66-72 Gy und die verschiedenen RT-Regime mit IMRT, IMRT-SIB und IMRT-Boost erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Da die meisten Kollektive ausschließlich Patienten mit Oropharynxkarzinom untersuchen, werden die entsprechenden Nebenwirkungsraten aus unserer Erhebung zusätzlich gezeigt. Da sie in der überwiegenden Mehrzahl mit den Ergebnissen des Gesamtkollektivs dieser Arbeit

korrelieren, wird im Folgenden, der besseren Vergleichbarkeit halber, auf diese Daten Bezug genommen.

Verglichen wird in der folgenden Tabelle die Häufigkeit radiogener Akut- und Spätnebenwirkungen in dem von uns untersuchten Kollektiv mit den in der Literatur vorliegenden Daten für radiogene Akut- und Spätnebenwirkungen von Patienten mit LASCCHN, die mit IMRT und 3DCRT behandelt worden sind.

Tabelle 18: Literaturvergleich Akutnebenwirkungen, in der Behandlung von inoperablen H-/N-Tumoren mit IMRT vs. Konventionelle RT

Quelle		IMRT Abs.	FU Mo	III+I V %	RT Gy	ChT %	Mukositis %		Dysphagie %		Xerostomie %		Erythem %	
							0-2	≥3	0-2	≥3	0-1	≥2	0-2	≥3
<i>Schweregrad</i>														
Diese Studie 2014	Naso(16)	138+	15+	98+	72+	98+	65+	35+	47+	53+	62+	38+	70+	30+
	Oro (66) Hypo (23) MH (33)	66	18	99		99	61	39	47	53	62	38	64	36
Al- Mamgani, 2013 [96]	Oro (204)	139	44	100	70	83	32	68	51	49			55	45
de Arruda, 2006 [94] (RTOG)	Oro (50)	48	18	92	70	86	62	38	84	16	48	52	94	6
Lee, 2006 [3] (RTOG)	Oro (293)	41	31	100	70	100	34	66			90	10		
Daly, 2010 [31] (RTOG)	Oro (107)	85	29	96	66/70*	87	47	55					100	
3DCRT		CRT												
		Abs.												
Al- Mamgani, [96]2013	Oro (204)	65	44	100	70	83	18	82	82	72			49	51
Lee, 2006[3] (RTOG)	Oro (293)	71	46	100	70	100	28	72			80	20		

abs.=absolut; Mo=Monate; Naso=Nasopharynx; Oro=Oropharynx; Hypo=Hypopharynx; MH=Mundhöhle; CRT=konventionelle RT; *Neoadjuvante CTx (n=39); +gesamtes Kollektiv; fett=nur Oropharynx; CRT=konventionelle RT

Schwergradige (≥ Grad III) Akutnebenwirkungen bzgl. Mukositis, Erythem und Dysphagie traten in der aufgeführten Literatur (s. Tabelle 18) in 28-68%, 6-45% und 16-49% der mit IMRT behandelten Patienten mit LASCCHN auf, im Gegensatz zu mit 3DCRT behandelten Patienten mit Raten zwischen 72-82%, 51% und 72%. Obwohl nur zwei Studien zur 3DCRT zitiert

wurden, zeigen sich tendentiell niedrigere Nebenwirkungsraten für die IMRT, in Korrelation mit der verfügbaren Literatur [3, 96]. Die von uns erhobenen Raten an Akutnebenwirkungen sind vergleichbar mit den o. g. Ergebnissen in der Literatur. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv trat insgesamt nur eine Grad IV Dysphagie auf, sonst keine Grad IV oder V NW. Der betroffene Patient war mit einer prophylaktischen PEG-Sonde versorgt worden.

Tabelle 19: Literaturvergleich: Spätnebenwirkungen in der Behandlung von inoperablen K-/H-Tumoren mit IMRT vs. Konventionelle RT

Quelle		IMRT	FU	III+IV	RT	ChT	Xerostomie		Dysphagie		Hyperpigment.		Trismus		
		abs.	Mo	%	Gy	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
<i>Schweregrad</i>							0-1	>2	0-2	>3	0-1	>2	0-2	>3	
Diese Studie 2014	Naso (16)	138*	15*	98*	72*	98*	79*	21*	82*	18*	98*	2*	100*	0*	
	Oro (66)	66	18	99	72	99	82	18	87	13	97	3	100	0	
	Hypo (23)														
	MH (33)														
Al-Mamgani, 2013 [96]	Oro (204)	139	44	100	70	83	93	7	90	10	98	2			
de Arruda, 2006 [94] (RTOG)	Oro (50)	48	18	92	70	86	67	33							
Lee, 2006 [3] (RTOG)	Oro (293)	41	31	100	70	100	88	12					100	0	
Feng, 2010 [95]	Oro (73)	73	36	100		93	84	16	98	2			99	1	
3DCRT		CRT													
		abs.													
Al-Mamgani, 2013 [96]	Oro (204)	65	44	100	70	83	77	23	80	20	95	5			
Lee, 2006 [3] (RTOG)	Oro (293)	71	46	100	70	100	33	67					93	7	

abs.=absolut; Mo=Monate; Naso=Nasopharynx; Oro=Oropharynx; Hypo=Hypopharynx; MH=Mundhöhle;*gesamtes Kollektiv; fett=nur Oropharynx; CRT=konventionelle RT

An schwerwiegenden Spätnebenwirkungen (\geq Grad III) sahen wir in der Literatur 2-10% Dysphagien, 2% Hyperpigmentierungen und 0-1% Trismus im IMRT-Kollektiv im Vergleich zu 20%, 5% und 7% bei den mit 3DCRT behandelten Patienten [3, 94-96]. Diese Daten zur IMRT sind vergleichbar mit den von uns erhobenen Nebenwirkungsraten, allerdings ist die Häufigkeit von aufgetretenen Grad II Dysphagien im Vergleich sowohl mit den IMRT als auch mit den 3DRCT Raten in unserem Oropharynxkarzinom-Kollektiv etwas häufiger. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der Anteil von 47% Zungengrundkarzinomen in unserem Kollektiv

sein, sowie der hohe Anteil (92,4%) an Stadium IV (UICC) und (50%) T4 (TNM) Tumoren. In Bezug auf das Auftreten schwergradiger Xerostomien (\geq Grad II) zeigten sich für mit IMRT behandelte Patienten Raten zwischen 10-52% im Gegensatz zu den mit 3DCRT behandelten Patienten (23-67%). Mit einer Häufigkeit von 20% im Gesamtkollektiv und 17% im Kollektiv mit Oropharynxkarzinom sind unsere Daten gut mit den Daten in der Literatur vergleichbar. Sie zeigen ein tendenziell niedrigeres Auftreten schwerwiegender Xerostomien im Vergleich zu den Ergebnissen der mit 3DCRT. Für den Einsatz der IMRT konnte eine signifikante Verringerung der Xerostomieraten gezeigt werden [96]. Insgesamt trat in unserem Kollektiv nur eine chronische Grad III Xerostomie auf. In diesem Fall konnte keine Parotisschonung durchgeführt werden und die Parotisbelastung beidseits betrug Dmean 69,6 bzw. 70,4 Gy. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv trat eine Grad IV Dysphagie aufgrund eines progredienten Tumorrezidivs auf, ansonsten gab es keine Grad IV und V Spätnebenwirkungen.

Kritisieren lässt sich an dieser Arbeit, dass es sich um eine retrospektive Erhebung mit einem kurzen medianen FU von 15,5 Monaten (Spannweite: 1 – 83 Monate) handelt. Durch Patientenselektionphänomene und andere Interaktionen bzw. Einflussfaktoren kann die Aussagekraft der Daten beeinflusst sein, was allerdings für jede retrospektive Datenanalyse gilt. Dies resultiert unter anderem daraus, dass die Auswertung des untersuchten Patientenkollektivs im Sommer 2011 abgeschlossen war und 40% der Patienten in den Jahren 2009 und 2010 bestrahlt wurden. Desweiteren war die Dokumentation der Nachsorgen zum Teil unregelmäßig und lückenhaft. Durch das kurze FU sind die erhobenen 2- und 3-Jahres Daten bzgl. LRK, MFÜ, KFÜ und GÜ sowie der Akut- und Spätnebenwirkungen kritisch zu bewerten. Ein Vergleich mit den in der Literatur verfügbaren Daten [1, 3, 31, 89, 92-97], deren medianes FU zwischen 18 bis 30 Monaten bzgl. des gesamten Kollektivs und 18 bis 44 Monaten bzgl. der Patienten mit Oropharynxkarzinom liegt, ist deshalb nur eingeschränkt aussagekräftig. In Bezug auf die Daten zur Parotisschonung könnte durch ein längeres FU >24 Monate bei den 47% der Patienten mit Parotisschonung (Dmean ≤ 26 Gy) evtl. ein Rückgang der chronischen Xerostomie gezeigt werden, da einen zeitlicher Zusammenhang zwischen Verbesserung der Xerostomieraten und Dauer des FU, mit einer kontinuierlichen Verbesserung bis 24 Monate nach Therapieende, zu bestehen scheint [51]. Daten bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Entwicklung der Nebenwirkungen konnten aufgrund der häufig nur unregelmäßig wahrgenommenen Nachsorge nicht ausgewertet werden.

Abgesehen von der großen Spannweite der verschiedenen langen FU-Zeitstrahlen in der insgesamt aufgeführten Literatur [1, 3, 31, 89, 92-97], sind die mit dem Gesamtkollektiv verglichenen Analysen inhomogen bzgl. der Primärtumorlokalisationen. Die Anzahl an höhergradigen Tumorstadien nach UICC und TNM und die Größe der Kohorten betreffend unterscheiden sich die erhobenen Daten (s. Tabelle 16, Tabelle 17), auch in Bezug auf die ausgewerteten Oropharynxkarzinompatienten, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Bezugnehmend auf die simultan applizierte medikamentöse Therapie mit z. B. Cisplatin, Carboplatin, MMC, 5-FU, Paclitaxel und Erbitux, variieren nicht nur die chemotherapeutisch eingesetzten Substanzen und die Therapieregimes, sondern auch die Häufigkeit der simultanen Anwendung mit 54–100 % der Fälle. Die mediane GD der RT reicht von 66 bis 72 Gy und wurde sowohl als IMRT-SIB, als normo-, hyper- und hyperfraktioniert akzelerierte Therapie angewendet.

Ebenfalls zu kritisieren sind die fehlenden Angaben zu Therapieunterbrechungen, wie auch fehlende Daten zum Alkohol- und Nikotinstatus sowie der Dauer der PEG-Abhängigkeit der Patienten. Letztere konnten aufgrund der lückenhaften Dokumentation in den Nachsorgen nicht in aussagekräftigem Maße erhoben werden.

Um das Überleben der Patienten mit LASCCHN weiter zu verbessern werden verschiedene Therapiekonzepte wie z. B. die Induktionschemotherapie und die Antikörpertherapie mit z. B. Cetuximab im Rahmen von Studien untersucht [9, 16, 65]. Zunehmende Bedeutung in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN gewinnt die Anwendung einer individualisierten Therapie. Um diese sinnvoll einsetzen zu können, ist eine sorgfältige Evaluation des Tumorphänotyps aus Körperflüssigkeiten wie Blut oder Speichel oder besser direkt aus Tumorgewebe essentiell. Auf diese Weise könnten Biomarker, wie z. B., HPV-Positivität, v. a. bei Oropharynxkarzinomen, HIF-1-Aktivierung in hypoxischen Tumoren oder EGFR-Überexpression, detektiert werden. Mit Hilfe von Biomarkern könnte eine individuell adaptierte und somit optimierte Therapie für den jeweiligen Patienten möglich werden. Biomarker sind nicht nur prognostisch relevant, sondern sind auch Prädiktoren hinsichtlich der Therapieergebnisse im Sinne von Tumorkontrolle, Überleben und therapieassoziierte Toxizität sowie Therapieansprechen. [37] Anwendung findet hier bereits die EGFR-Expression als Target für das Cetuximab. Die Verbesserung der RT Wirkung in Kombination mit Cetuximab ist belegt [16]. Von den in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten erhielten vier Patienten (2,9 %) eine RAT aufgrund von Kontraindikationen gegen die ChT. Aktuell werden Biomarker, z. B. 3-desoxy-3-¹⁸F-Fluorothymidine und ¹⁸F-Fluoromisonidazol, auch im Rahmen der PET-Bildgebung eingesetzt. Sie detektieren hypoxische und somit strahlenresistentere

Tumorbereiche, so dass eine zusätzliche selektive Dosiserhöhung in diesen Bereichen erfolgen könnte. [37] Weiterhin laufen Untersuchungen zur dynamischen MRT-Bildgebung, die den Blutfluss und die Diffusion im Tumorgewebe darstellen können, um so Aussagen über das Therapieansprechen zu treffen. Kleinere Gruppen konnten diesbezüglich ein lokales Therapieansprechen und in der Nachsorge lokale Tumorrezidive detektieren. [37]

6 Zusammenfassung

Patienten mit LASCCHN haben mit einem Überleben von 20-55% nach fünf Jahren immer noch eine schlechte Prognose [35]. Die kombinierte Radiochemotherapie ist in diesen Fällen der weltweite Behandlungsstandard [8]. Therapiekonzepte mit einer vorangehenden Induktionschemotherapie gefolgt von einer RT/RCT/RAT werden ebenfalls, v. a. im Rahmen von Studien (ICRAT, Paradigm) [100], angewendet. Die Weiterentwicklungen der strahlentherapeutischen Techniken wie z. B. VMAT, IMRT, IGRT und die adaptierte Bestrahlungsplanung [47] sowie die Verbesserung der bildmorphologischen Möglichkeiten zur RT-Planung mittels Fusionierung von MRT- und PET-Bildgebung [51], ermöglichen eine verbesserte Schonung von OAR und Normalgeweben. Dies führt zu einer verbesserten LQ durch Verminderung der therapieassoziierten Toxizitäten während und nach R(C)T sowie zu einer verbesserten Compliance mit weniger Therapieunterbrechungen. Durch die Reduktion der Dosis an OAR und Normalgeweben ist eine moderate Dosisescalation in der Tumorregion möglich. Insgesamt können sich durch die neuen Techniken, insbesondere den Einsatz der IMRT, bei Patienten mit LASCCHN nicht nur die Verträglichkeit der Therapie, sondern auch die Therapieergebnisse im Sinne von LRK, MFÜ, KFÜ und GÜ im Vergleich zur 3DCRT verbessern [96].

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten zu den Therapieergebnissen der Tumorkontrolle, des Überlebens und der therapieassoziierten Akut- und Spätnebenwirkungen von 138 Patienten mit LASCCHN erhoben. Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch das Subkollektiv der 66 Patienten mit Oropharynxkarzinom konnten bezüglich der Endpunkte LRK, MFÜ, KFÜ und GÜ sowie der Akut- und Spätnebenwirkungen mit der Literatur vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden.

Unsere Daten korrelieren mit den bisher veröffentlichten Resultaten aus retrospektiven Analysen, die einen deutlichen Vorteil der IMRT gegenüber der 3DCRT zeigen. Die IMRT ist inzwischen der empfohlene Standard in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN. Seit 2012 wird in der Klinik für Radioonkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am CVK und CCM die VMAT standardmäßig in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN eingesetzt.

7 Literaturverzeichnis

1. Saba, N.F., Edelman, S., Tighiouart, M., et al. "Concurrent chemotherapy with intensity-modulated radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and oropharynx: a retrospective single-institution analysis." Head Neck 2009; 31(11):1447-1455
2. Lee, N., Xia, P., Fischbein, N.J., Akazawa, P., Akazawa, C. and Quivey, J.M. "Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(1):49-60
3. Lee, N.Y., de Arruda, F.F., Puri, D.R., et al. "A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66(4):966-974
4. Brennan, J.A., Boyle, J.O., Koch, W.M., et al. "Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med 1995; 332(11):712-717
5. Ragin, C.C., Modugno, F. and Gollin, S.M. "The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus." J Dent Res 2007; 86(2):104-114
6. Bernier, J., Pfister, D.G. and Cooper, J.S. "Adjuvant chemo- and radiotherapy for poor prognosis head and neck squamous cell carcinomas." Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56(3):353-364
7. Cooper, J.S., Pajak, T.F., Forastiere, A.A., et al. "Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med 2004; 350(19):1937-1944
8. Pignon, J.P., le Maitre, A., Maillard, E. and Bourhis, J. "Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients." Radiother Oncol 2009; 92(1):4-14
9. Lefebvre, J.L., Pointreau, Y., Rolland, F., et al. "Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study." J Clin Oncol 2013; 31(7):853-859
10. Budach, W., Hehr, T., Budach, V., Belka, C. and Dietz, K. "A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck." BMC Cancer 2006; 6(28)

11. Ang, K.K., Trotti, A., Brown, B.W., et al. "Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(3):571-578
12. Dorr, W. "Modulation of repopulation processes in oral mucosa: experimental results." Int J Radiat Biol 2003; 79(7):531-537
13. Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., et al. "Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis." Lancet 2006; 368(9538):843-854
14. McGinn, C.J., Harari, P.M., Fowler, J.F., Ford, C.N., Pyle, G.M. and Kinsella, T.J. "Dose intensification in curative head and neck cancer radiotherapy--linear quadratic analysis and preliminary assessment of clinical results." Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27(2):363-369
15. Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., et al. "Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55(1):93-98
16. Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., et al. "Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck." N Engl J Med 2006; 354(6):567-578
17. Eisbruch, A., Schwartz, M., Rasch, C., et al. "Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT?" Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(5):1425-1439
18. Ling, C.C., Burman, C., Chui, C.S., et al. "Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35(4):721-730
19. Chao, K.S., Low, D.A., Perez, C.A. and Purdy, J.A. "Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience." Int J Cancer 2000; 90(2):92-103
20. Daly, M.E., Lieskovsky, Y., Pawlicki, T., et al. "Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma." Head Neck 2007; 29(3):211-220
21. Yamazaki, H., Kodani, N., Ogita, M., Sato, K. and Himei, K. "Reirradiation of head and neck cancer focusing on hypofractionated stereotactic body radiation therapy." Radiat Oncol 2011; 6(98)
22. Kapanen, M., Collan, J., Saarilahti, K., Heikkonen, J., Kairemo, K. and Tenhunen, M. "Accuracy requirements for head and neck intensity-modulated radiation therapy based on observed dose response of the major salivary glands." Radiother Oncol 2009; 93(1):109-114

23. Bamberg, M., Molls M, Sack H, (Hrsg.), Budach V, Stromberger C, Werner JA "Radioonkologie - Klinik." Kapitel: Rachen 2009; 2. Auflage(164-206
24. Ragin, C.C. and Taioli, E. "Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis." Int J Cancer 2007; 121(8):1813-1820
25. Yao, M., Chang, K., Funk, G.F., et al. "The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy-the university of iowa experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(5):1332-1341
26. Vokes, E.E., Liebowitz, D.N. and Weichselbaum, R.R. "Nasopharyngeal carcinoma." Lancet 1997; 350(9084):1087-1091
27. Wittekind, C., Meyer H (Hrsg.) "TNM - Klassifikation maligner Tumore." Wiley-Blackwell, 7. Auflage, 2010
28. Gregoire, V., Daisne, J.F., Geets, X. and Levendag, P. "Selection and delineation of target volumes in head and neck tumors: beyond ICRU definition." Radiat Oncol 2003; 28(3):217-224
29. Maciejewski, B., Skladowski, K., Pilecki, B., et al. "Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity." Radiother Oncol 1996; 40(2):137-145
30. Daly, M.E., Le, Q.T., Jain, A.K., et al. "Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx." Head Neck 2011; 33(1):103-111
31. Daly, M.E., Le, Q.T., Maxim, P.G., et al. "Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(5):1339-1346
32. Chao, K.S., Ozyigit, G., Blanco, A.I., et al. "Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1):43-50
33. Yang, S.N., Liao, C.Y., Chen, S.W., et al. "Clinical implications of the tumor volume reduction rate in head-and-neck cancer during definitive intensity-modulated radiotherapy for organ preservation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(4):1096-1103
34. Henschel, M., Appold, S., Schreiber, A., et al. "Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer." European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2011; 38(7):1203-1211

35. Menda, Y. and Buatti, J.M. "PET imaging during radiotherapy of head and neck cancer." Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2013; 54(4):497-498
36. Bourhis, J. "Hypoxia response pathways and radiotherapy for head and neck cancer." J Clin Oncol 2006; 24(5):725-726
37. Lucs, A.V., Saltman, B., Chung, C.H., Steinberg, B.M. and Schwartz, D.L. "Opportunities and challenges facing biomarker development for personalized head and neck cancer treatment." Head Neck 2013; 35(2):294-306
38. Hoff, C.M., Grau, C. and Overgaard, J. "Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study." Radiother Oncol 2012; 103(1):38-44
39. Hoff, C.M. "Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy." Acta Oncol 2012; 51(4):419-432
40. Shaaban, A.M.a.B., T.M. "Diagnostic Imaging - Oncology." Lippincott Williams & Wilkins, 1. Auflage, 2011
41. Gillison, M.L. and Lowy, D.R. "A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer." Lancet 2004; 363(9420):1488-1489
42. Ang, K.K. and Sturgis, E.M. "Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma." Seminars in radiation oncology 2012; 22(2):128-142
43. Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., et al. "Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival." Lancet Oncol 2010; 11(1):21-28
44. Skladowski, K., Hutnik, M., Wygoda, A., et al. "Radiation-free weekend rescued! Continuous accelerated irradiation of 7-days per week is equal to accelerated fractionation with concomitant boost of 7 fractions in 5-days per week: report on phase 3 clinical trial in head-and-neck cancer patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85(3):741-746
45. Langius, J.A., van Dijk, A.M., Doornaert, P., et al. "More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life." Nutrition and cancer 2013; 65(1):76-83
46. Platek, M.E., Reid, M.E., Wilding, G.E., et al. "Pretreatment nutritional status and locoregional failure of patients with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy." Head Neck 2010; 33(11):1561-1568

47. Yang, H., Hu, W., Wang, W., Chen, P., Ding, W. and Luo, W. "Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85(1):e47-54
48. Schwartz, D.L., Garden, A.S., Thomas, J., et al. "Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(3):986-993
49. Nishi, T., Nishimura, Y., Shibata, T., Tamura, M., Nishigaito, N. and Okumura, M. "Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer." Radiother Oncol 2013; 106(1):85-89
50. Perez-Romasanta, L.A., Bellon-Guardia, M., Torres-Donaire, J., Lozano-Martin, E., Sanz-Martin, M. and Velasco-Jimenez, J. "Tumor volume delineation in head and neck cancer with 18-fluor-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: adaptive thresholding method applied to primary tumors and metastatic lymph nodes." Clin Transl Oncol 2012;
51. Abramyuk, A., Appold, S., Zophel, K., Baumann, M. and Abolmaali, N. "Modification of staging and treatment of head and neck cancer by FDG-PET/CT prior to radiotherapy." Strahlenther Onkol 2013; 189(3):197-201
52. Shoushtari, A.N., Rahimi, N.P., Schlesinger, D.J. and Read, P.W. "Survey on human papillomavirus/p16 screening use in oropharyngeal carcinoma patients in the United States." Cancer 2010; 116(2):514-519
53. Meyer, J.E., Brocks, C., Maune, S., et al. "[Brachytherapy for the treatment of head and neck cancer]." HNO 2010; 58(9):947-958
54. Fietkau, R. "[Effects of the time interval between surgery and radiotherapy on the treatment results]." Strahlenther Onkol 2000; 176(10):452-457
55. Bernier, J., Cooper, J.S., Pajak, T.F., et al. "Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)." Head Neck 2005; 27(10):843-850
56. Budach, V., Stuschke, M., Budach, W., et al. "Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial." J Clin Oncol 2005; 23(6):1125-1135

57. Fietkau, R., Iro, H., Grabenbauer, G.G., Altendorf-Hofmann, A. and Sauer, R. "[Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors]." Strahlenther Onkol 1991; 167(12):693-700
58. Fu, K.K., Pajak, T.F., Trotti, A., et al. "A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(1):7-16
59. Konski, A.A., Winter, K., Cole, B.F., Ang, K.K. and Fu, K.K. "Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma." Head Neck 2009; 31(2):207-212
60. Bourhis, J., Le Maitre, A., Baujat, B., et al. "Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer." Curr Opin Oncol 2007; 19(3):188-194
61. Kuhnt, T., Becker, A., Bloching, M., et al. "Phase II trial of a simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors." Med Oncol 2006; 23(3):325-333
62. Dewhirst, M.W., Cao, Y. and Moeller, B. "Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response." Nat Rev Cancer 2008; 8(6):425-437
63. Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., et al. "Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial." Radiother Oncol 2012; 104(3):343-348
64. Mendenhall, W.M., Villaret, D.B., Amdur, R.J., Hinerman, R.W. and Mancuso, A.A. "Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck." Head Neck 2002; 24(11):1012-1018
65. Haddad, R., O'Neill, A., Rabinowits, G., et al. "Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial." Lancet Oncol 2013; 14(3):257-264
66. Posner, M.R., Hershock, D.M., Blajman, C.R., et al. "Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer." N Engl J Med 2007; 357(17):1705-1715
67. Vermorken, J.B., Remenar, E., van Herpen, C., et al. "Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer." N Engl J Med 2007; 357(17):1695-1704

68. Budach, V. "TPF sequential therapy: when and for whom?" Oncologist 2010; 15 Suppl 3(13-18)
69. Licitra, L., Storkel, S., Kerr, K.M., et al. "Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies." European journal of cancer 2013; 49(6):1161-1168
70. Platteaux, N., Dirix, P., Vanstraelen, B. and Nuyts, S. "Outcome after re-irradiation of head and neck cancer patients." Strahlenther Onkol 2011; 187(1):23-31
71. Teh, B.S., Woo, S.Y. and Butler, E.B. "Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology." Oncologist 1999; 4(6):433-442
72. Lee, N.Y. and Le, Q.T. "New developments in radiation therapy for head and neck cancer: intensity-modulated radiation therapy and hypoxia targeting." Semin Oncol 2008; 35(3):236-250
73. Purdy, J.A. "Intensity-modulated radiation therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35(4):845-846
74. Doornaert, P., Verbakel, W.F., Bieker, M., Slotman, B.J. and Senan, S. "RapidArc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing chemoradiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(2):429-435
75. O'Sullivan, B., Rumble, R.B. and Warde, P. "Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer." Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24(7):474-487
76. Lambrecht, M., Nevens, D. and Nuyts, S. "Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy : Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer." Strahlenther Onkol 2013; 189(3):223-229
77. Peponi, E., Glanzmann, C., Willi, B., Huber, G. and Studer, G. "Dysphagia in head and neck cancer patients following intensity modulated radiotherapy (IMRT)." Radiat Oncol 2011; 6(1)
78. Al-Mamgani, A., Van Rooij, P., Tans, L., Teguh, D.N. and Levendag, P.C. "Toxicity and outcome of intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy for oropharyngeal cancer: a matched-pair analysis." Technology in cancer research & treatment 2013; 12(2):123-130
79. Hunter, K.U., Schipper, M., Feng, F.Y., et al. "Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85(4):935-940

80. Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, K.S., Nam, J. and Eisbruch, A. "Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3 Suppl):S58-63
81. Cellai, E., Olmi, P., Chiavacci, A., et al. "Computed tomography in nasopharyngeal carcinoma: Part II: Impact on survival." Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19(5):1177-1182
82. Li, X.A., Qi, X.S., Pitterle, M., et al. "Interfractional variations in patient setup and anatomic change assessed by daily computed tomography." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(2):581-591
83. Orlandi, E., Palazzi, M., Pignoli, E., Fallai, C., Giostra, A. and Olmi, P. "Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review." Crit Rev Oncol Hematol 2010; 73(2):111-125
84. Gregoire, V., Levendag, P., Ang, K.K., et al. "CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines." Radiother Oncol 2003; 69(3):227-236
85. Gregoire, V., Eisbruch, A., Hamoir, M. and Levendag, P. "Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck." Radiother Oncol 2006; 79(1):15-20
86. Eisbruch, A., Ten Haken, R.K., Kim, H.M., Marsh, L.H. and Ship, J.A. "Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(3):577-587
87. Murdoch-Kinch, C.A., Kim, H.M., Vineberg, K.A., Ship, J.A. and Eisbruch, A. "Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2):373-382
88. Schoenfeld, G.O., Amdur, R.J., Morris, C.G., Li, J.G., Hinerman, R.W. and Mendenhall, W.M. "Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2):377-385
89. Hodge, C.W., Bentzen, S.M., Wong, G., et al. "Are we influencing outcome in oropharynx cancer with intensity-modulated radiotherapy? An inter-era comparison." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(4):1032-1041
90. Studer, G., Huguenin, P.U., Davis, J.B., Kunz, G., Lutolf, U.M. and Glanzmann, C. "IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients." Radiat Oncol 2006; 1(7)

91. Studer, G., Peponi, E., Kloeck, S., Dossenbach, T., Huber, G. and Glanzmann, C. "Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77(5):1391-1396
92. Shoushtari, A., Meeneghan, M., Sheng, K., et al. "Intensity-modulated radiotherapy outcomes for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients stratified by p16 status." Cancer 2010; 116(11):2645-2654
93. Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Morris, C.G., Kirwan, J.M. and Li, J.G. "Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma." Laryngoscope 2010; 120(11):2218-2222
94. de Arruda, F.F., Puri, D.R., Zhung, J., et al. "Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(2):363-373
95. Feng, F.Y., Kim, H.M., Lyden, T.H., et al. "Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results." J Clin Oncol 2010; 28(16):2732-2738
96. Al-Mamgani, A., van Rooij, P., Verduijn, G.M., Mehilal, R., Kerrebijn, J.D. and Levendag, P.C. "The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer." Laryngoscope 2013; 123(2):386-393
97. Huang, K., Xia, P., Chuang, C., et al. "Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience." Cancer 2008; 113(3):497-507
98. Truong, M.T., Romesser, P.B., Qureshi, M.M., Kovalchuk, N., Orlina, L. and Willins, J. "Radiation dose to the brachial plexus in head-and-neck intensity-modulated radiation therapy and its relationship to tumor and nodal stage." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84(1):158-164
99. Eisbruch, A., Kim, H.M., Terrell, J.E., Marsh, L.H., Dawson, L.A. and Ship, J.A. "Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(3):695-704
100. Eisbruch, A., Lyden, T., Bradford, C.R., et al. "Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(1):23-28
101. Little, M., Schipper, M., Feng, F.Y., et al. "Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(3):1007-1014

102. Schwartz, D.L., Hutcheson, K., Barringer, D., et al. "Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(5):1356-1365
103. Tribius, S., Sommer, J., Prosch, C., et al. "Xerostomia after radiotherapy : What matters-mean total dose or dose to each parotid gland?" Strahlenther Onkol 2013; 189(3):216-222
104. Hey, J., Seidel, J., Schweyen, R., et al. "The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues." Clinical oral investigations 2012;
105. Bath, S.S., Caudell, J.J. and Chen, A.M. "Practical considerations in reducing swallowing dysfunction following concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer." Head Neck 2013;
106. Bourhis, J., Lapeyre, M., Tortochaux, J., et al. "Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: results of a GORTEC randomized trial." Radiother Oncol 2011; 100(1):56-61
107. Vila Capel, A., Vilar Palop, J., Pedro Olive, A., et al. "IMRT: preliminary results in a series of advanced head-and-neck cancer patients." Clin Transl Oncol 2013; 15(3):233-242
108. Chen, A.M., Li, B.Q., Lau, D.H., et al. "Evaluating the role of prophylactic gastrostomy tube placement prior to definitive chemoradiotherapy for head and neck cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(4):1026-1032
109. Studer, G., Studer, S.P., Zwahlen, R.A., et al. "Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT)." Strahlenther Onkol 2006; 182(5):283-288
110. Nutting, C.M., Morden, J.P., Harrington, K.J., et al. "Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial." Lancet Oncol 2011; 12(2):127-136

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der zervikalen Lymphknotenlevel nach Grégoire et al.....	9
Tabelle 2: Dosiskonzept HART	26
Tabelle 3: Risikoorgane (OAR), Vorgaben für Dosisbeschränkungen.....	28
Tabelle 4: Patientencharakteristika des gesamten untersuchten Kollektivs.....	37
Tabelle 5: Verteilung der TNM Stadien im gesamten Kollektiv	38
Tabelle 6: Dosierung und Fraktionierung der Radiatio.....	40
Tabelle 7: Akutnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv	45
Tabelle 8: Spätnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv	46
Tabelle 9: Gewichtsverlust während der Radiatio und nach Therapieende.....	47
Tabelle 10: Xerostomieraten akut und chronisch, mit und ohne Parotisschonung	47
Tabelle 11: Patientencharakteristika des Kollektivs mit ausschließlich Oropharynx-Ca	49
Tabelle 12: Verteilung der TNM Stadien im Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca.....	50
Tabelle 13: Dosierung und Fraktionierung der Radiatio (ausschließlich Oropharynxkarzinompatienten)	51
Tabelle 14: Akutnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca.....	56
Tabelle 15: Spätnebenwirkungen, gesamtes Kollektiv der Patienten mit Oropharynx-Ca.....	56
Tabelle 16: Überlebensdaten nach IMRT bei LASCCHN im Literaturvergleich, gesamtes Kollektiv.....	59
Tabelle 17: Überlebensdaten nach IMRT für LASCC Oropharynx im Literaturvergleich	62
Tabelle 18: Literaturvergleich Akutnebenwirkungen, in der Behandlung von inoperablen H-/N-Tumoren mit IMRT vs. Konventionelle RT.....	68
Tabelle 19: Literaturvergleich: Spätnebenwirkungen in der Behandlung von inoperablen K-/H-Tumoren mit IMRT vs. Konventionelle RT.....	69

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 3-D konformale RT versus IMRT; ZV (dicker gelber Pfeil) und OAR (schmaler gelber Pfeil).....	16
Abbildung 2: 7-Felder-IMRT bei LASCCHN, 3D-Übersicht, 7 Bestrahlungsfelder (Pfeil weiß), MV –Übersichtsaufnahmen (Pfeil gelb)	17
Abbildung 3: Patientenlagerung am CT mit thermoplastischer 5-Punkt-Maske, modifizierter Güdel-Tubus (Pfeil gelb) als Zungenrepressor, Laserschnittstellen zur Lagerungskontrolle (Pfeil rot).....	22

Abbildung 4: ZV 1. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-C, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-C 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-C), PTV HNO-C transversale CT-Aufsicht.....	23
Abbildung 5: ZV 2. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-B, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-B 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-B), PTV HNO-B transversale CT-Aufsicht.....	24
Abbildung 6: ZV 3. Ordnung, Übersichtsaufnahmen CTV und PTV HNO-A, frontale und sagittale Ansicht; PTV HNO-A 3D Ansicht (grün=Parotis rechts, braun=Parotis links, orange=Rückenmark, rosa=Lippen, blau=Mundhöhle, pink=Hirnstamm, rot=PTV-A), PTV HNO-A transversale CT-Aufsicht.....	25
Abbildung 7: Bestrahlungsplan mit Parotisschonung (Pfeil rot), Rückenmarksschonung (Pfeil orange), transversale, frontale, sagittale Aufsicht und 3-D Übersicht, 95% Isodose.....	27
Abbildung 8: Beispiel DVH aus Summenplan Σ 72Gy; IMRT, Risikoorgane mit Dosisangaben; geschonte OAR fett gedruckt	28
Abbildung 9: Akutnebenwirkungen an Mukosa und Dermis nach CTCAE v.3.0.....	33
Abbildung 10: Anzahl der mit IMRT behandelten Patienten pro Halbjahr zwischen 2002-1. Halbjahr 2010.....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des RFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten	41
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des MFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten	42
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des KFÜ des gesamten Kollektivs in Monaten	43
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des GÜ des gesamten Kollektivs in Monaten	44
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des RFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten ...	52
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des MFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten ...	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des KFÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten....	54
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des GÜ der Patienten mit Oropharynx-Ca in Monaten.....	55

8.3 UICC: TNM-Status und Stadieneinteilung

8.3.1 Nasopharynxkarzinom, PT

Stadium	Lokalisation
T1	Tumor (Tx) auf den Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und/oder Nasenhöhle
T2	Tx mit parapharyngealer Ausbreitung
T3	Tx infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis und/oder Nasennebenhöhlen
T4	Tx mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerven, Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Augenhöhle, Spatium masticatorium

8.3.2 Nasopharynxkarzinom, LKM

Stadium	Lokalisation
Nx	regionäre LKM können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LKM
N1	unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten und/oder uni- oder bilaterale Metastase(n) in retropharyngealen LK oberhalb der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in bilateralen LK oberhalb der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in LK größer als 6 cm in größter Ausdehnung (N3a) oder Ausdehnung in die Supraklavikulargrube (N3b)

8.3.3 Nasopharynxkarzinom, UICC-Stadien

UICC Stadium	Tumorausdehnung	nodaler Status	Fernmetastasierung
Stadium 0	Tis	N0	M 0
Stadium I	T1	N0	
Stadium II	T1	N1	
	T2	N0, N1	
Stadium III	T1, T2	N2	
	T3	N0, N1, N2	
Stadium IVA	T4	N0, N1, N2	
Stadium IVB	Jedes T	N3	
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M 1

8.3.4 Oropharynxkarzinom, PT

Stadium	Lokalisation
T1	Tx 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumorausdehnung zwischen 2 und 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumorausdehnung größer als 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tx infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx (über Schleimhaut hinaus), äußere Zungenmuskulatur, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tx infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis; Tx umschließt A. carotis interna

8.3.5 Hypopharynxkarzinom, PT

Stadium	Lokalisation
T1	Tx auf den Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und/oder 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tx infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder Tumorausdehnung zwischen 2 und 4 cm ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tx-Ausdehnung größer als 4 cm oder Tx mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tx infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
T4b	Tx infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

8.3.6 Mundhöhlenkarzinom, PT

Stadium	Lokalisation
T1	Tx 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tx zwischen 2 und 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tx größer als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tx infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tx infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt A. carotis interna

8.3.7 Oro-, Hypopharynx-, Mundhöhlenkarzinom, LKM

Stadium	Lokalisation
Nx	regionäre LKM können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LKM
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, mehr als 3, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, keiner mehr als 6 cm Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in LK größer als 6 cm in größter Ausdehnung

8.3.8 Oro-, Hypopharynx-, Mundhöhlenkarzinom, UICC-Stadien

Stadium	Tumorausdehnung	nodaler Status	Fernmetastasierung
Stadium 0	Tis	N0	M 0
Stadium I	T1	N0	
Stadium II	T2	N0	
Stadium III	T1, T2	N1	
	T3	N0, N1	
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	
	T4a	N0, N1, N2	
Stadium IVB	T4b	Jedes N	
	Jedes T	N3	
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M 1

8.4 Fax Meldebogen zur Erhebung des aktuellen Status

F A X M E L D E B O G E N

An
Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Strahlentherapie
Hochschulambulanz der Strahlentherapie
Dr. med. Carmen Stromberger
Augustenburger Platz 1 (Südring 5)
13353 Berlin
Fax: 450 557 988

Absender (Stempel)

NAME:

Geb. Datum:

Datum letzter Kontakt: __ / __ / ____

Datum der letzten Tumornachsorgeuntersuchung: __ / __ / ____

Ist der Patient in vollständiger Remission? ja / nein

Persistierender lokaler Tumor: ja / nein

Persistierender regionaler Tumor: ja / nein

Rezidiv (nach initial kompletter Remission): ja / nein

falls ja, lokal/ regional / Metastase(n)/wo? _____

Datum des klinischen Nachweis: __ / __ / ____

Überlebensstatus: lebt / verstorben

Datum, wann verstorben: __ / __ / ____

Todesursache (wenn bekannt): Tumor / andere

Bemerkungen:

8.5 Ausschnitt aus CTCAEv.3.0 zur Erhebung der Nebenwirkungen

Aus Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (2003). <http://ctep.cancer.gov>.

Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Hyperpigmentation	Hyperpigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—
Rash: dermatitis associated with radiation – Select: – Chemoradiation – Radiation	Dermatitis – Select	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death
Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	Dry mouth	Symptomatic (dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Symptomatic and significant oral intake alteration (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Symptoms leading to inability to adequately aliment orally; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	—	—
REMARK: Dry mouth/salivary gland (xerostomia) includes descriptions of grade using both subjective and objective assessment parameters. Record this event consistently throughout a patient's participation on study. If salivary flow measurements are used for initial assessment, subsequent assessments must use salivary flow. ALSO CONSIDER: Salivary gland changes/saliva.						
Dysphagia (difficulty swallowing)	Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)	Death
REMARK: Dysphagia (difficulty swallowing) is to be used for swallowing difficulty from oral, pharyngeal, esophageal, or neurologic origin. Dysphagia requiring dilation is graded as Stricture/stenosis (including anastomotic), GI – Select. ALSO CONSIDER: Dehydration; Esophagitis.						
Mucositis/stomatitis (clinical exam) – Select: – Anus – Esophagus – Large bowel – Larynx – Oral cavity – Pharynx – Rectum – Small bowel – Stomach – Trachea	Mucositis (clinical exam) – Select	Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	Death
REMARK: Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) may be used for mucositis of the upper aero-digestive tract caused by radiation, agents, or GVHD.						
Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) – Select: – Anus – Esophagus – Large bowel – Larynx – Oral cavity – Pharynx – Rectum – Small bowel – Stomach – Trachea	Mucositis (functional/symptomatic) – Select	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Minimal symptoms, normal diet; minimal respiratory symptoms but not interfering with function <u>Lower GI sites:</u> Minimal discomfort, intervention not indicated	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Symptomatic but can eat and swallow modified diet; respiratory symptoms interfering with function but not interfering with ADL <u>Lower GI sites:</u> Symptomatic, medical intervention indicated but not interfering with ADL	<u>Upper aerodigestive tract sites:</u> Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally; respiratory symptoms interfering with ADL <u>Lower GI sites:</u> Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL	Symptoms associated with life-threatening consequences	Death
Salivary gland changes/saliva	Salivary gland changes	Slightly thickened saliva; slightly altered taste (e.g., metallic)	Thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet indicated; secretion-induced symptoms not interfering with ADL	Acute salivary gland necrosis; severe secretion-induced symptoms interfering with ADL	Disabling	—
ALSO CONSIDER: Dry mouth/salivary gland (xerostomia); Mucositis/stomatitis (clinical exam) – Select; Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) – Select; Taste alteration (dysgeusia).						
Taste alteration (dysgeusia)	Taste alteration	Altered taste but no change in diet	Altered taste with change in diet (e.g., oral supplements); noxious or unpleasant taste; loss of taste	—	—	—

Anhang

Fibrosis-deep connective tissue	Fibrosis-deep connective tissue	Increased density, "spongy" feel	Increased density with firmness or tethering	Increased density with fixation of tissue; operative intervention indicated; interfering with ADL	Life-threatening; disabling; loss of limb; interfering with vital organ function	Death
ALSO CONSIDER: Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue); Muscle weakness, generalized or specific area (not due to neuropathy) – <i>Select</i> ; Neuropathy: motor; Neuropathy: sensory.						
Edema: head and neck	Edema: head and neck	Localized to dependent areas, no disability or functional impairment	Localized facial or neck edema with functional impairment	Generalized facial or neck edema with functional impairment (e.g., difficulty in turning neck or opening mouth compared to baseline)	Severe with ulceration or cerebral edema; tracheotomy or feeding tube indicated	Death
Trismus (difficulty, restriction or pain when opening mouth)	Trismus	Decreased range of motion without impaired eating	Decreased range of motion requiring small bites, soft foods or purees	Decreased range of motion with inability to adequately aliment or hydrate orally	—	—
Induration/fibrosis (skin and subcutaneous tissue)	Induration	Increased density on palpation	Moderate impairment of function not interfering with ADL; marked increase in density and firmness on palpation with or without minimal retraction	Dysfunction interfering with ADL; very marked density, retraction or fixation	—	—
ALSO CONSIDER: Fibrosis-cosmesis; Fibrosis-deep connective tissue.						

8.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. Budach danke ich sehr für die Bereitstellung dieses Themas sowie für die stets konstruktive Kritik während der Korrektur.

Frau Dr. Stromberger danke ich besonders für die stets engagierte und zuverlässige Betreuung dieser Arbeit.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich für Ihre Geduld sowie die Ermöglichung und Unterstützung meiner beruflichen Laufbahn bedanken. Danke für die treue und stets positive und liebevolle Rückendeckung.

8.7 Lebenslauf

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

8.8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leonie Sophie Förster geb. Bessert-Nettelbeck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle der intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mit simultaner Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-/Halsregion – Eine retrospektive, monozentrische Analyse zu Überleben, Akut- und Spätnebenwirkungen.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin