

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. D. Vordermark)

**Klinische Ergebnisse der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT)
bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne-Maria Heinisch
geboren am 06. Juni 1987 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter:

Prof. Dr. Dirk Vordermark

PD Dr. Michael Herzog

Prof. Dr. Dirk Rades (Lübeck)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 27.05.2014

Verteidigung: 09.01.2015

Referat

Die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) ist eine Form der Strahlentherapie, die zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt wird. Inzwischen wurden verschiedene Daten zu den klinischen Ergebnissen publiziert, allerdings fast ausschließlich aus den USA. In der hier vorliegenden Studie wurden Daten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie Halle (Saale) analysiert und ausgewertet. Die Ergebnisse sollen mit bereits vorhandenen Daten aus der Literatur verglichen werden.

Dafür wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden 70 Patienten (53 Männer, 17 Frauen), die zwischen Januar 2007 und März 2009 in der Universitätsstrahlenklinik Halle (Saale) aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors mit IMRT behandelt wurden. Es erfolgte eine mehrmalige Durchsicht der Patientenakten sowie eine Anfrage an die Einwohnermeldeämter bezüglich der Feststellung des Überlebens.

Das mediane Follow-up dieser Studie liegt bei 54 Monaten. Die mediane Überlebenszeit beträgt 37 Monate, die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate ist 54,3 %. Bei 17,1 % der Patienten trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben beträgt 28 Monate, das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben liegt bei 45 %. 25,7 % der Patienten entwickelten Fernmetastasen. Das mediane fernmetastasenfreie Überleben ist 34,6 Monate, nach 3 Jahren beträgt das fernmetastasenfreie Überleben 49,4 %.

Statistisch signifikante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind Geschlecht und N-Stadium. Die häufigsten Therapienebenwirkungen waren Mukositis, Dermatitis, Dysphagie und Xerostomie.

Im Vergleich mit anderen publizierten Daten sind die Ergebnisse wie folgt einzuordnen: Das Follow-up dieser Studie liegt deutlich über dem Durchschnitt und hebt sich damit ab. Die lokoregionäre Kontrolle und die Metastasenfreiheit sind vergleichbar mit den Literaturdaten. Deutlich niedriger als in den meisten anderen Studien ist hingegen das Gesamtüberleben und damit auch das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben. Die Nebenwirkungen variieren stark je nach Tumorentität, jedoch traten die oben genannten auch in anderen Studien am häufigsten auf. Die Strahlendosis der geschonten Parotis hat signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Xerostomie und auf das Vorkommen und das Ausmaß der Dysphagie.

Heinisch, Anne-Maria: Klinische Ergebnisse der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 64 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

	REFERAT	
	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	III
1	EINLEITUNG	1
1.1	Tumore von Mundhöhle und Rachen	1
1.2	Tumore des Kehlkopfs	2
1.3	TNM-Klassifikation	2
1.4	Grundlagen der Tumorthherapie	3
1.5	Strahlentherapeutische Volumina	4
1.6	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)	5
1.7	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	6
2	ZIELSTELLUNG	9
3	PATIENTEN UND METHODIK	10
3.1	Datenerfassung	10
3.2	Erfassungsbogen	10
3.3	Statistik	11
4	ERGEBNISSE	12
4.1	Patienten und Tumorcharakteristika	12
4.2	Diagnostik	14
4.3	Therapie	14
4.4	Nebenwirkungen der Therapie	17
4.5	Posttherapeutischer Verlauf	17
4.6	Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens	20
4.7	Prognosefaktoren des lokoregionär rezidivfreien Überlebens	22
4.8	Multivariate Analyse	26
4.9	Toxizität und Bestrahlungsdosen	26
5	DISKUSSION	29
5.1	Vergleich von 3D-CRT und IMRT	29
5.2	Vergleich der Studiendaten mit Literaturangaben	30
5.2.1	Merkmale der Patientenauswahl	30
5.2.2	Follow-up	30
5.2.3	Lokoregionäre Kontrolle	32
5.2.4	Metastasenfreies Überleben	34

5.2.5	Gesamtüberleben	36
5.2.6	Nebenwirkungen	40
5.3	Prognosefaktoren	43
5.4	Toxizitäten und Bestrahlungsdosen	45
5.5	Einordnung und Limitationen	46
5.6	Fazit und Ausblick	47
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	51
8	THESEN	64
9	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	
10	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	
11	ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	
12	DANKSAGUNG	

Verzeichnis der Abkürzungen

2D-RT	zweidimensionale Radiotherapie
3D-CRT	dreidimensionale konformale Radiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
al.	alii
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	clinical target volume
CUP	cancer of unknown primary
d.h.	das heißt
EGFR	epidermal growth factor receptor
Gl.	Glandula
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray
HPV	humane Papillomaviren
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
J.	Jahre
LK	Lymphknoten
MLC	Multileaf Collimator
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NNH	Nasennebenhöhle
OAR	organs at risk; Risikoorgane
o.g.	oben genannte
OP	Operation
Pat.	Patienten
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PTV	planning target volume
R-Status	Resektionsstatus

RT	Radiotherapie
s.	siehe
Tab.	Tabelle
u.a.	und andere
UICC	Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs
usw.	und so weiter
VEGF	vascular endothelial growth factor
vgl.	vergleiche
VMAT	Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Strahlentherapie befasst sich mit der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung. Anwendungsgebiete sind benigne und zum größten Teil maligne Erkrankungen. Gutartige Erkrankungen, die mit einer sogenannten Reizbestrahlung behandelt werden, sind chronisch-entzündliche und degenerative Erkrankungen wie Fersensporn und Gelenkarthrosen. Bei einer Vielzahl bösartiger Tumore wird die Strahlentherapie regelhaft eingesetzt, oft gemeinsam mit einer Operation oder Chemotherapie. Typische Beispiele sind Mamma-, Prostata-, Rektumkarzinom und Kopf-Hals-Tumore.

Es gibt zwei unterschiedliche Behandlungsansätze, die palliative und kurative Bestrahlung. Der kurative Ansatz hat das Ziel, die Tumorzellen abzutöten und den Patienten zu heilen. Beim palliativen Ansatz dagegen ist eine Heilung nicht mehr möglich, Ziele sind die Symptomlinderung und die Verbesserung der Lebensqualität. In jedem Fall nutzt man die Tatsache aus, dass Tumorgewebe strahlenempfindlicher als Normalgewebe reagiert.

Vor Beginn der eigentlichen Strahlentherapie steht die Planung. Zuerst wird ein CT der betroffenen Körperregion angefertigt, dann wird im Planungsrechner ein Modell erstellt. In diesem werden der Tumor und die Risikoorgane markiert. Danach werden Dosisverteilung und Feldanordnung festgelegt. Diese Anordnung wird am Therapiesimulator auf den Patienten übertragen, bestimmte Feldpunkte werden auf der Haut markiert. Wenn die „echte“ Bestrahlung beginnt, kann so die korrekte Lagerung des Patienten gewährleistet werden.

Im Folgenden wird das Themengebiet Kopf-Hals-Tumore genauer betrachtet. Dafür wird diese Tumorentität in zwei Subgruppen unterteilt, Tumore im Mund- und Rachenraum sowie Tumore des Kehlkopfs.

1.1 Tumore von Mundhöhle und Rachen

Die Gruppe der Tumore von Mundhöhle und Rachen umfasst maligne Erkrankungen der Lippe, des Gaumens, der Zunge, des Mundbodens, des Rachens und der Speicheldrüsen.

Sie machte 3,9% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern im Jahr 2008 in Deutschland aus und stand damit an 5. Stelle. Bei Frauen betrug derselbe Anteil lediglich 1,6%, dies war der 15. Platz. Auf 2008 bezogen sind in Deutschland 9520 Männer und 3490 Frauen erkrankt. Männer erkrankten im Mittel mit 61 Jahren, Frauen mit 66 Jahren [1].

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 40-45% und für Frauen 50-59%. Diese große Spannbreite erklärt sich aus den einzelnen Tumortypen; so haben z.B. Lippen- und Speicheldrüsentumore eine bessere Prognose als Mundboden- und Rachenmalignome. Die unterschiedlichen Überlebensraten kommen v.a. dadurch zustande, dass bei Frauen mehr Tumorerkrankungen in einem frühen Stadium (T1) entdeckt werden als bei Männern [1].

Als Risikofaktoren dieser Erkrankungsgruppe gelten hauptsächlich Nikotin- und Alkoholkonsum, vor allem wenn sie gemeinsam auftreten [2- 4]. Rauchen bedeutet zudem ein erhöhtes Risiko für Tumorprogress und Tod [5]. Außerdem spielen schlechte Mundhygiene [6], mechanische Irritationen und ein zu geringer Obst- und Gemüseverzehr eine Rolle [7]. Auch die Beteiligung von Humanen Papillomaviren bei der Entstehung einiger Neubildungen ist nachgewiesen [8-10]. Spezielle Risikofaktoren sind der Kontakt mit Holzstäuben und eine Infektion mit Epstein-Barr-Viren beim Nasopharynxkarzinom [11] sowie Sonnenlichtexposition beim Lippenkarzinom [12].

1.2 Tumore des Kehlkopfs

Ein Larynxmalignom macht bei Männern 1,5% aller Krebserkrankungen aus, bei Frauen liegt dieser Anteil bei 0,6%. Die absolute Inzidenz betrug in Deutschland im Jahr 2008 3610 bei den Männern und 510 bei den Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter ist für beide Geschlechter rund 65 Jahre [1].

Die Überlebensrate für Männer beträgt zwischen 37 und 61%, im Durchschnitt 55%, ebenso für Frauen.

Den Hauptrisikofaktor für diese Tumorentität stellt Tabakrauch dar, vor allem in Kombination mit Alkohol [13]. Zudem spielen berufliche Expositionen gegenüber Asbest, Nickel und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen eine Rolle [14]. Eine HPV-Infektion erhöht ebenso das Risiko an einem Larynxkarzinom zu erkranken [15].

1.3 TNM-Klassifikation

Das TNM-System ist die Grundlage der Stadieneinteilung der soliden Tumoren. Es ist die „Einteilung der Krebserkrankungen nach ihrer anatomischen Ausbreitung“ [16]. T beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, N den Lymphknotenbefall und M die Fernmetastasierung. Die Klassifikation wird ständig überarbeitet und aktuellen klinischen Erkenntnissen angepasst [17]. 2010 wurde die 7. Auflage veröffentlicht [18]. Im Bereich der Kopf-Hals-Tumore wurde unter anderem die Einteilung der Tumore des Oro- und Hypopharynx geändert [19]. Diese Klassifikation von 2010 ist der aktuelle Bezugspunkt.

Die Angaben der TNM-Klassifikation lassen sich nach Vorgaben der UICC in fünf Stadien zusammenfassen. In dieser UICC-Klassifikation sind alle TNM-Merkmale berücksichtigt und gewichtet. Beispielsweise führt das Vorliegen einer Fernmetastasierung (M1) immer zur Eingruppierung in das UICC-Stadium IV, unabhängig von Primärtumor und Lymphknotenbefall.

Tab. 1 [20] : UICC-Stadiengruppierung der Kopf-Hals-Tumore (vereinfacht)

Stadium	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0-1	M0
	T1-4	N2-3	M0
	T1-4	N0-3	M1

1.4 Grundlagen der Tumorthherapie

Patienten mit oben genannten Erkrankungen werden nach einem multimodalen Konzept behandelt. Dabei arbeiten Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen interdisziplinär zusammen. Die Behandlung verläuft bei allen Kopf-Hals-Tumoren nach den gleichen Prinzipien: Entweder es wird zuerst operiert und dann folgt eine Radio(chemo)therapie oder die Radiochemotherapie findet vor der Chirurgie statt [21].

Die erste Variante wird vor allem bei Hochrisikopatienten gewählt, d.h. der Tumor wächst extrakapsulär oder es gibt eine „Non-in-sano-Resektion“ [21].

Die zweite Möglichkeit, die primäre Radiochemotherapie, „wird bei Patienten mit nichtresektablen Tumoren oder bei hohem zu erwartendem Funktionsverlust durch Resektion empfohlen“ [21].

In frühen Tumorstadien (Stadium I oder II) ist entweder eine primär chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung möglich.

Bernier et al. [22] zeigten die signifikante Überlegenheit einer postoperativen hochdosierten Cisplatin-Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren gegenüber alleiniger Bestrahlung bezüglich progressionsfreiem Überleben, lokoregionärer Kontrolle und Gesamtüberleben.

Goldstandard der Chemotherapeutika bei einer kombinierten Radiochemotherapie ist Cisplatin in einer Dosierung von 100 mg/m², appliziert in 3 Zyklen an Tag 1, 22 und 43 [23, 24]. Teilweise

geht dies jedoch mit starken Toxizitäten einher, die sogar zum Behandlungsabbruch zwingen können [25], z.B. Einschränkung der Nierenfunktion [26] oder Schallempfindungsschwerhörigkeit [27].

Ein neuer Ansatz in der medikamentösen Behandlung ist die Targettherapie. Dabei werden Antikörper gegen EGFR oder VEGF eingesetzt, die mit einer wenig aggressiven Chemotherapie kombiniert werden. So soll die Toxizität bei gleichen oder sogar verbesserten Ergebnissen gesenkt werden. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, prätherapeutische Selektionskriterien für ein gutes Ansprechen dieser spezifischen Therapie zu finden [28].

Letztendlich ist die Wahl der geeigneten Therapie immer eine individuelle Entscheidung und richtet sich nach Faktoren wie TNM-Stadium, Lokalisation des Primärtumors, Grading (Histologie) oder Resektionsstatus bei Tumorentfernung. Auch Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten sind bei der Entscheidungsfindung mit einzubeziehen, ebenso die aktuelle Studienlage des jeweiligen Tumors.

1.5 Strahlentherapeutische Volumina

Zielvolumina sind Bereiche des Körpers, die man behandeln muss, um eine erfolgreiche Strahlentherapie zu gewährleisten. Während der Bestrahlungsplanung werden mehrere strahlentherapeutische Volumina definiert. Sie haben eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit, Tumorzellen zu enthalten, und werden deshalb mit unterschiedlichen Strahlendosen behandelt.

Das Gross Tumor Volume (GTV) ist das Volumen, „in dem mit diagnostischen oder operativen Methoden Tumorgewebe nachgewiesen wurde“ [29].

Das Tumorausbreitungsgebiet umfasst zusätzlich zum GTV Bereiche, von denen angenommen wird, dass sie Tumorzellen enthalten, auch wenn diese nicht nachgewiesen sind. Das sind Infiltrationszonen im Tumorrandgebiet, regionäre Lymphabflusswege oder präformierte Hohlgane, die von Tumorzellen durchsetzt sein können.

Das Clinical Target Volume (CTV) umfasst das GTV und das Tumorausbreitungsgebiet. Hier wird mit einer bestimmten Dosis bestrahlt, um das Behandlungsziel zu erreichen.

Das CTV mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum ergibt das PTV (Planning Target Volume). Dieser Sicherheitssaum wird einkalkuliert für Veränderungen während der Bestrahlung, z.B. durch Lageänderungen von Organen, nicht exakte Patientenpositionierung, Gewichtsverlust oder unterschiedliche Füllungszustände von Hohlganen [29].

Einen Überblick über die verschiedenen strahlentherapeutischen Volumina gibt Abbildung 1.

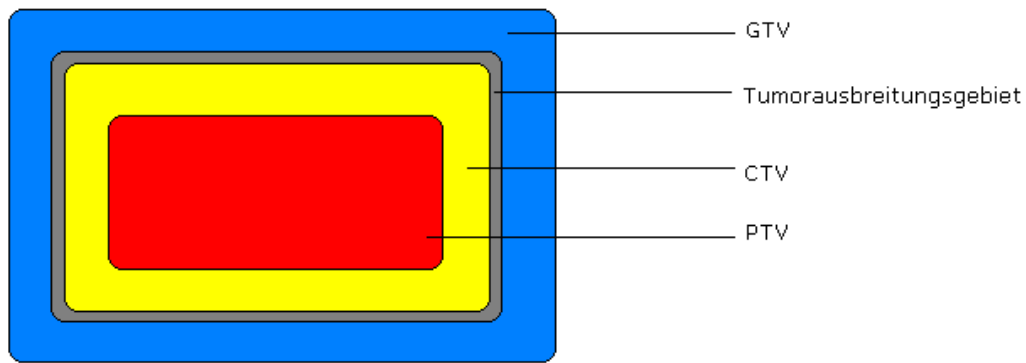


Abb. 1: Darstellung der strahlentherapeutischen Volumenbegriffe

Abkürzungen: GTV = gross tumor volume, CTV = clinical target volume, PTV = planning target volume

1.6 Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Der Beginn der computerisierten Bestrahlungsplanung begann vor über 50 Jahren [30] mit zweidimensionalen Bestrahlungskonzepten [31, 32]. Diese verursachten wenig Aufwand in der Phase der Bestrahlungsplanung, hatten aber enge Grenzen, was die Möglichkeit der Dosisescalation betraf.

Ab Ende der 1980er Jahre hielt die dreidimensionale konformale Radiotherapie (3DCRT) langsam Einzug in die klinische Praxis [33], heutzutage ist sie längst Standard. Damit war es möglich, die Dosis im Tumor zu erhöhen, ohne gleichzeitig die kritischen Organe (OAR = organs at risk) einer vermehrten Dosis auszusetzen [34]. Voraussetzung war die Entwicklung von 3D-Bestrahlungsplanungssystemen und computerkontrollierten Bestrahlungssystemen [35, 36].

In den letzten Jahren entwickelte sich eine neue Therapieform, die intensity-modulated radiation therapy. Seitdem stieg die Zahl ihrer Nutzer rapide an [37]. Inzwischen wird sie schon routinemäßig in der Klinik angewendet [38], vor allem bei Prostata- und Kopf-Hals-Tumoren [39]. Sie gilt als einer der wichtigsten Fortschritte in der Strahlentherapie seit Einführung des Linearbeschleunigers.

Bei der IMRT wird, im Gegensatz zur konventionellen Radiotherapie, keine einheitliche Dosisintensität der Bestrahlungsfelder verwendet, sondern sie wird moduliert [40].

Damit ermöglicht die IMRT „im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie eine individuell an Tumormasse und Risikoorgane angepasste Dosisverteilung und –intensität und ermöglicht damit Bestrahlungen komplexer Volumina im Kopf-Hals-Bereich mit hohen Dosen“ [41]. Sie ist eine Form der Bestrahlung, mit der komplexe Dosisverteilungen erzielt werden können. Neben einer „Dosisescalation im Zielvolumengebiet“ erlaubt sie auch eine „Schonung von eng

benachbarten Risikoorganen, wie z.B. Parotiden, Chiasma, Sehnerven, Hirnstamm“ [41] durch einen scharfen Abfall der Dosisgradienten an den Grenzen der OAR [42]. Abb. 2 vermittelt einen Eindruck der intensitätsmodulierten Bestrahlung.

Die Radiatio erfolgt mit einem Linearbeschleuniger mit Multileaf Collimator-System (MLC). „Hierbei handelt es sich um ein in das Blendensystem integriertes System fokussierter Bleilamellen (leafs) einer Dicke von 5-10 mm, die automatisch ein (gewünschtes) irreguläres Strahlenfeld kollimieren (eingrenzen).“ [40] Diesen nutzt man, um die Formen der Bestrahlungsfelder leicht wechseln und dynamisch variieren zu können [43]. Je weiter die Entwicklung voranschreitet, desto schmaler werden die Leafs, sodass die Bestrahlungsplanung noch genauer wird [44].

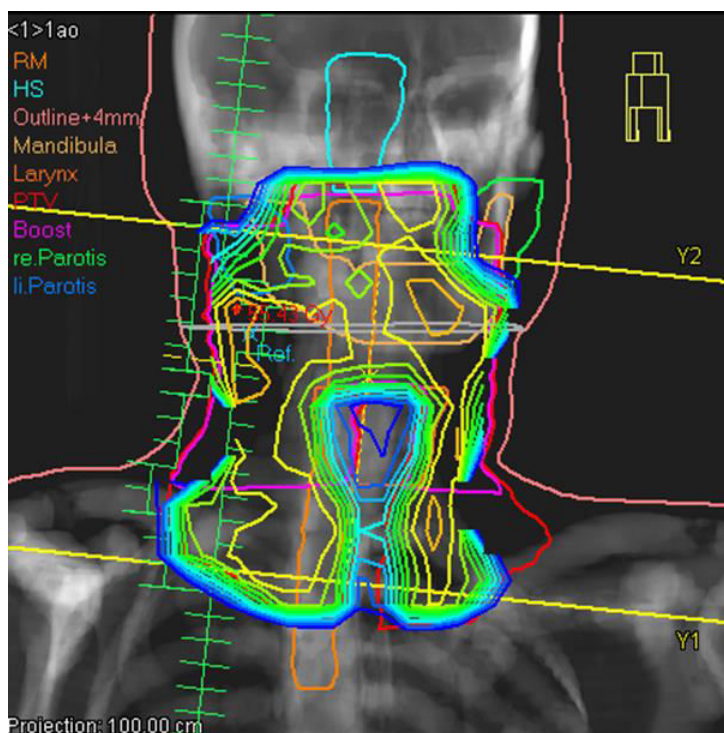


Abb. 2: Darstellung der modulierten Dosisintensitäten der Bestrahlungsfelder. Digital rekonstruiertes Röntgenbild mit Dosisverläufen. Abbildung aus dem Bestrahlungsprogramm „Oncentra“ eines Patienten mit Pharynxkarzinom. Dargestellt sind zum einen die Risikoorgane (RM=Rückenmark, HS=Hirnstamm, Mandibula, Larynx, rechte und linke Parotis) und zum anderen die Zielvolumina (PTV, Boost).

Kopf-Hals-Tumoren bieten sich aus verschiedenen Gründen besonders an für die IMRT. Erstens erlaubt die IMRT hohe Bestrahlungsdosen im Zielvolumen [45], sodass die Tumorkontrolle verbessert wird. Zweitens werden durch die scharfen Dosisgradienten Risikostrukturen geschont [46,47]; im Kopf-Hals-Bereich ist vor allem die Glandula parotis gefährdet, deren Schädigung zu einer erheblichen Xerostomie führt. Drittens gibt es im Kopf-Hals-Bereich kaum

Organbewegungen, sodass die Bestrahlung, bei korrekter Immobilisierung des Patienten, akkurat ausgeführt werden kann [48,49].

1.7 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Durch die Bestrahlung können toxische Effekte auftreten, die die Lebensqualität der Patienten mitunter stark vermindern. Man unterscheidet akute Strahlenfolgen, die während oder bis 90 Tage nach der Behandlung auftreten und sich meist wieder zurückbilden. Nebenwirkungen, die ab dem 90. Tag auftreten, bezeichnet man als chronische Strahlenfolgen.

Beide gehören zur Gruppe der deterministischen Strahlenfolgen, d.h. sie treten erst nach Überschreiten einer Schwellendosis auf. Mit steigender Dosis nimmt der Schweregrad des Schadens zu. Im Gegensatz dazu geschehen stochastische Prozesse nach dem Zufallsprinzip. Auch kleine Dosen können bereits Schäden verursachen; je höher die Dosis, desto höher die Wahrscheinlichkeit stochastischer Strahlenfolgen [50].

Im Kopf-Hals-Bereich spielen vor allem „Beeinträchtigungen der Stimme, des Schluckakts und des Ernährungszustands“ [28] eine Rolle. Konkret bedeutet dies z.B. eine Xerostomie durch partielle Destruktion der Speicheldrüsen oder Schluck- und Atemprobleme durch strahlungsinduzierte Ödeme der Schleimhaut. Therapeutisch wird eine Linderung der Symptome angestrebt, z.B. durch Einsatz von Mundgelen und künstlichem Speichel bei Mundtrockenheit. Vor Bestrahlungsbeginn werden bei Patienten mit absehbaren Problemen eine PEG zur Sicherstellung der Ernährung und ein Tracheostoma zur Sicherstellung der Atmung angelegt.

Um Nebenwirkungen zu minimieren werden während der Bestrahlungsplanung Risikoorgane definiert (organs at risk, OAR). Ziel der Planung ist es, dass diese OAR eine möglichst geringe Strahlendosis abbekommen. Im Kopf-Hals-Bereich betrifft dies die Glandula parotidea (Parotis) und submandibularis, das Rückenmark, den Nervus opticus, das Chiasma, die Augen und den Hirnstamm.

Zur Erfassung von Nebenwirkungen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Etabliert hat sich unter anderem die CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events), eine systematische Einteilung der Nebenwirkungen von medizinischen Therapien, die vom National Cancer Institute entwickelt wurde. Die Einteilung erfolgt abgestuft in fünf Kategorien von „mild“ bis „tödlich“.

Zwei sehr oft auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden nun genauer betrachtet.

Die am häufigsten auftretende chronische Strahlenfolge der Radiotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist die Xerostomie [51]. Sie ist auch einer der Hauptfaktoren für die reduzierte Lebensqualität der Patienten [52]. Diese haben ein starkes Trockenheitsgefühl im Mund, außerdem Schwierigkeiten beim Schlucken und Kauen. Das kann zu Ernährungsdefiziten führen; zudem besteht eine Prädisposition für Schleimhautfissuren und -ulcerationen. Durch den fehlenden Speichel verändert sich die orale Flora, dies fördert die Entstehung von Karies und das Auftreten von Osteoradionekrosen [53].

Ziel der IMRT ist die Schonung der Parotiden und damit eine verringerte Xerostomie-Rate. Kam et al. [54] verglichen diesbezüglich IMRT und 2D-RT miteinander. Nach der IMRT wurden höhere Speichelflussraten gemessen, diese verbesserten sich mit der Zeit sogar noch. Bei der 2D-RT war kein solcher Effekt nachweisbar. Die IMRT-Gruppe hatte auch eine signifikant geringere Xerostomie (vom untersuchenden Arzt beurteilt); Patientenbefragungen in beiden Gruppen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied. Dies legt den Schluss nahe, dass Xerostomie vom Untersucher oft unterschätzt wird und patientenbezogene Scores zur Evaluation der Xerostomie verwendet werden sollten [55].

Neuere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Mundtrockenheit mit all ihren Folgen deutlich verringert werden kann, wenn nicht nur die Parotiden, sondern auch die kleinen Speicheldrüsen in der Mundhöhle und die Gl. submandibularis so weit wie möglich geschont werden [56-58].

Behandelt werden die aus der Mukositis resultierenden Beschwerden mit Schmerzmitteln und Mundspüllösungen. Besser wäre es natürlich, wenn die Mukositis gar nicht erst entstünde. Ein Medikament, das genau dieses Ziel verfolgt, ist Amifostine. Es scheint die behandlungsassoziierte Toxizität zu verringern [59, 60].

Eine weitere sehr häufige Komplikation sind Schluckstörungen. Sie schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein und können unter Umständen lebensbedrohlich sein. Oft sind sie auch Jahre nach der Therapie noch vorhanden [61]. Um die Dysphagie zu reduzieren, sollten bestimmte anatomische Strukturen (Mm. constrictores pharyngis, glottischer und supraglottischer Larynx [62]) bei der Bestrahlung so gut wie möglich geschont werden, da die Strahlendosis mit dem Ausmaß der Dysphagie korreliert [63-65]. Dies geschieht nicht auf Kosten eines erhöhten Rezidivrisikos; die lokoregionären Tumorkontrollraten sind auch bei Schonung der genannten Strukturen hoch [66].

2 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit werden Daten der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle bezüglich der IMRT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfasst und ausgewertet.

Von besonderem Interesse sind dabei die Überlebensrate der Patienten sowie die lokoregionäre Tumorkontrolle nach der Bestrahlung.

Wie oft und in welcher Ausprägung Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten, soll ebenfalls untersucht werden. Am Ende der Arbeit wird verglichen, ob bei Anwendung von IMRT weniger unerwünschte Effekte vorkommen als bei älteren Bestrahlungsformen. Erste Studiendaten deuten darauf hin [67, 68].

Durch Vergleich der in Halle gewonnenen Daten mit denen anderer Zentren für Strahlentherapie werden Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede festgestellt und diskutiert.

3 Patienten und Methodik

3.1 Datenerfassung

Diese Studie wurde retrospektiv erhoben. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors mit IMRT behandelt wurden im Zeitraum Januar 2007 bis März 2009. Der Begriff Kopf-Hals-Tumor umfasst hierbei folgende Tumorlokalisationen: Epi-, Meso-, Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle, Nase und Nasennebenhöhlen, Speicheldrüsen, CUP-Syndrom. Dies ergibt ein Studienkollektiv von 70 Patientinnen und Patienten.

Zuweisende Kliniken waren die Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, die Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie (beide Universitätsklinikum Halle/Saale), die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Plastische Operationen (Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau) sowie einzelne andere Krankenhäuser.

Analysiert wurden die Patientenakten der Universitätsklinik für Strahlentherapie. Aus diesen Akten wurden anhand eines vorher erstellten Erfassungsbogens die relevanten Informationen erhoben. Die letzte Aktendurchsicht erfolgte am 05.03.2013.

3.2 Erfassungsbogen

Erfasst wurden die Patienten mit Name und Geburtsdatum.

Bezüglich der prätherapeutischen Diagnostik interessierten die Staginguntersuchungen sowie Histologie und Grading der Tumorbiopsien.

Dokumentiert wurde auch, ob vor der Bestrahlung eine Operation stattfand sowie deren Charakteristika (Resektionsstatus, Lymphknotendissektion).

Essenziell war das TNM-Stadium bei Vorstellung des Patienten zur Strahlentherapie inklusive Sitz des Tumors.

Erfasst wurden dann Charakteristika der Radiotherapie (Daten, Einzel- und Gesamtdosen, Parotisdosen) aus den Bestrahlungsplänen sowie die evtl. Durchführung einer begleitenden Chemotherapie.

Die häufigsten Supportivmaßnahmen der Patientenkielentel sind die Anlage einer PEG-Sonde und/oder eines Tracheostomas, sodass diese Informationen mit Datum auch erfasst wurden,

wenn möglich auch das Datum der Entfernung dieser Hilfsmittel. Da bei einigen Patienten kein exaktes Datum in der Akte vermerkt war, sondern nur eine Monatsangabe, wurde in diesen Fällen als Datum der 15. des Monats gewählt, um die Daten einheitlich auswerten zu können.

Die Therapienebenwirkungen wurden anhand der CTCAE Version 3.0 erfasst. Aus diesem Katalog wurden vor der Datenerfassung 10 häufig vorkommende Nebenwirkungen ausgewählt. Wenn in der Akte während der Therapie verschiedene Schweregrade vermerkt waren, wurde immer der höchste dokumentiert. Obwohl die einzelnen Schweregrade klar definiert sind, kam es vor, dass in einigen Akten der untersuchende Arzt z.B. „Grad 1-2“ notiert hatte. In diesen Fällen wurde der Mittelwert erfasst.

Der letzte Punkt des Erfassungsbogens betrifft die Therapieoutcomes Überleben, lokaler Tumorprogress und Fernmetastasen. „Last seen“ bezieht sich auf den letzten dokumentierten Arztkontakt des Patienten. Bei unklaren Datumsangaben wurde wieder der 15. des Monats gewählt. Zur Feststellung der Sterbedaten wurden die Einwohnermeldeämter im September 2012 angeschrieben.

3.3 Statistik

Die deskriptive Statistik, d.h. Werte wie Median und Mittelwert, wurde mit Hilfe des Programms Microsoft Excel erstellt.

Für die Berechnung der Überlebenszeiten, die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven sowie die multivariate Analyse wurde das Programm Statistica verwendet.

Für die multivariate Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens wurde die Cox-Regression verwendet, für die Untersuchung verschiedener Parameter bezüglich des Überlebens der LogRang-Test.

Für die Untersuchung, ob die Bestrahlungsdosen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen haben, wurde der Mann-Whitney U-Test genutzt.

Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert $< 0,05$ war.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten und Tumorcharakteristika

Diese Studie umfasst ein Kollektiv von 70 Patientinnen und Patienten im Alter von 32-84 Jahren (Median und Mittelwert 62 J.), davon 53 Männer (75,7 %) und 17 Frauen (24,3%).

90 % der Patienten hatten einen Ersttumor, 10 % stellten sich mit einem Rezidiv vor.

Die Tumorcharakteristika zeigt Tabelle 1. Die häufigste Lokalisation der Kopf-Hals-Tumoren ist der Oropharynx (20 Patienten), gefolgt von der Mundhöhle (16 Patienten). Jeweils 8 Patienten haben einen Tumor des Epipharynx, Larynx oder der Nase/NNH. Am seltensten ist das CUP-Syndrom (6 Patienten), Tumore des Hypopharynx (3 Patienten) und Speicheldrüsentumoren (1 Patient). Abb. 3 zeigt die prozentuale Verteilung.

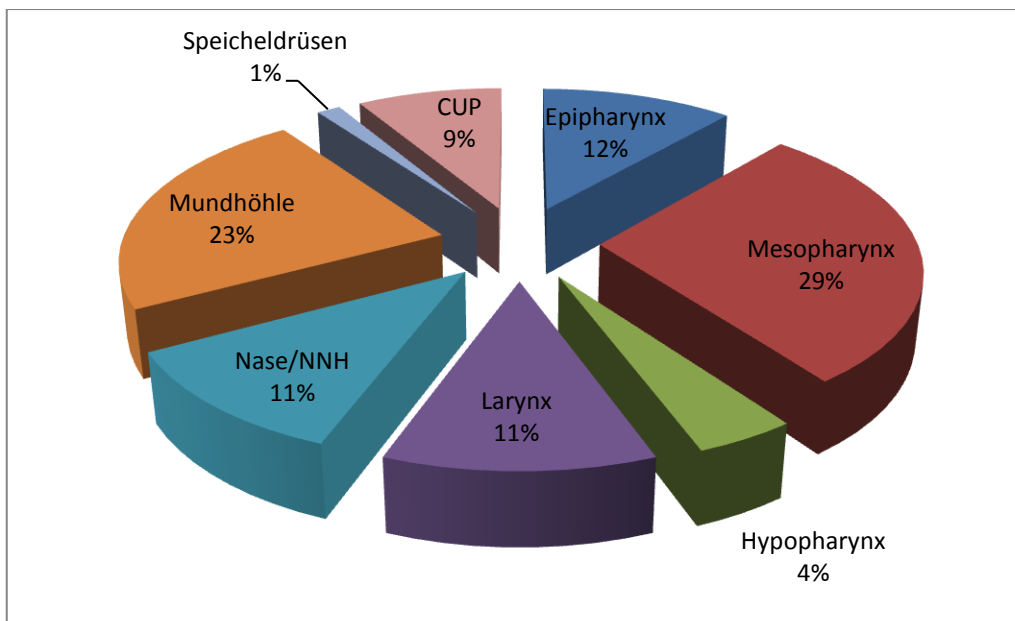


Abb. 3: Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisation bei einem Studienkollektiv von 70 Patienten.

Die meisten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Vorstellung zur Strahlentherapie im sehr fortgeschrittenen Stadium T4 (31,4 %), d.h. der Tumor zeigte bereits eine Invasion in benachbarte Organe. Auch Lymphknotenmetastasen lagen bei den meisten Patienten schon vor, nur 25,7 % kamen im Stadium N0 (12,9 % N1, 41,4 % N2, 11,4 % N3). Fernmetastasen dagegen hatten nur wenige Patienten (5,7 % M1).

Die mit Abstand häufigste Entität ist das Plattenepithelkarzinom in 78,6 % der Fälle. Die 6 anderen Histologien sind im Einzelnen ein Plasmazytom der NNH, ein nicht kleinzelliges

Karzinom der Parotis, ein Adenokarzinom des Zungengrundes, ein basaloïdes Hypopharynxkarzinom, ein Basalzellkarzinom der NNH und ein adenoidzystisches NNH-Karzinom. Die meisten Tumore waren schlecht differenziert (41,4 % G3, 7,1 % G1, 38,6 % G2).

Tab. 2: Gezeigt sind die Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs im Detail

Charakteristika	Anzahl der Pat.	Anteil in %
T-Stadium		
T0	1	1,4
T1	9	12,9
T2	17	24,3
T3	13	18,6
T4	22	31,4
Tx	6	8,6
unbekannt	2	2,8
N-Stadium		
N0	18	25,7
N1	9	12,9
N2	29	41,4
N3	8	11,4
Nx	3	4,3
unbekannt	3	4,3
M-Stadium		
M0	58	82,9
M1	4	5,7
Mx	6	8,6
unbekannt	2	2,8
Tumorhistologie		
Plattenepithelkarzinom	55	78,6
lymphoep. Karzinom	8	11,4
andere	6	8,6
unbekannt	1	1,4
Grading		
G1	5	7,1
G2	27	38,6
G3	29	41,4
unbekannt	9	12,9
Primärtumor		
ja	63	90
Rezidiv	7	10

Abkürzungen: Pat. = Patienten, lymphoep. = lymphoepitheliales

4.2 Diagnostik

Alle Patienten bekamen vor der Bestrahlung eine Staginguntersuchung sowie eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes. Die meisten erhielten eine Hals- (84,3 %) oder Thorax-CT (57,1 %), eine Panendoskopie (67,1 %), eine Halsweichteilsonographie (62,9 %) oder eine Sonographie des Abdomens (57,1 %). Die übrigen Untersuchungen mit ihren Häufigkeiten zeigt Abbildung 4.

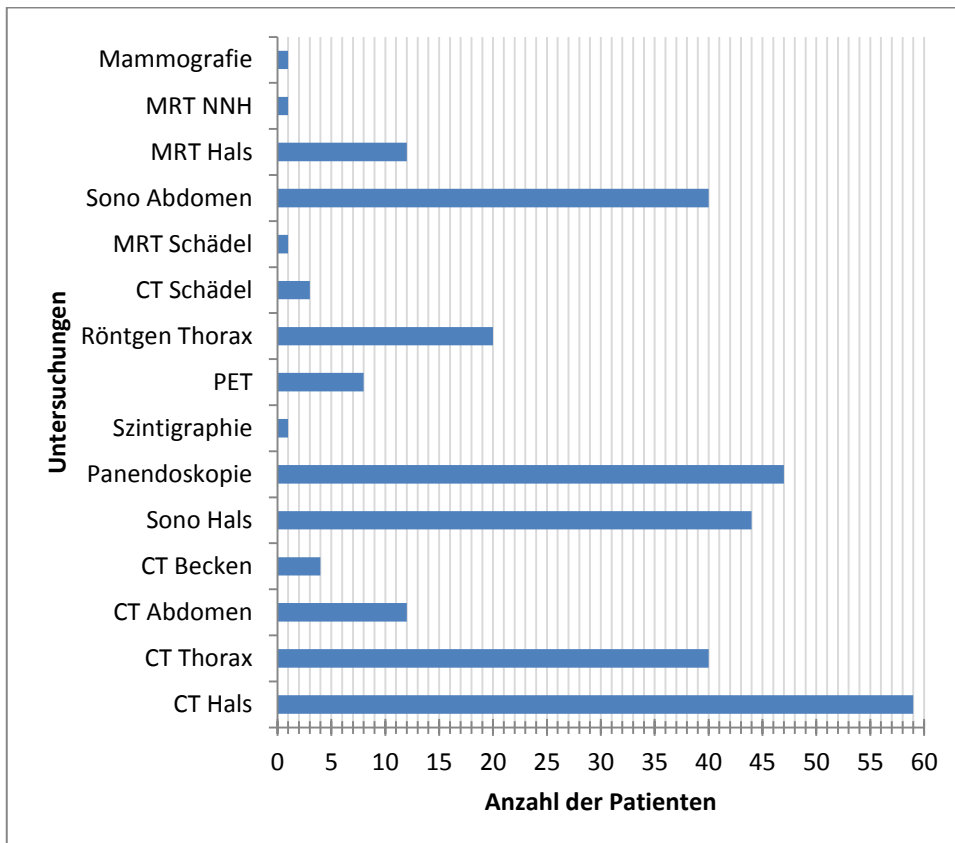


Abb. 4: Staginguntersuchungen des Patientenkollektivs mit Angabe der absoluten Häufigkeit

4.3 Therapie

Ein Großteil der Patienten wurde operiert und erhielt eine adjuvante RT (43 Pat., 61,4 %), die restlichen 27 Patienten wurden primär bestrahlt. Bei über der Hälfte der Operierten konnte ein R0-Resektionsstatus erreicht werden (56,9 %). Die häufigste Lymphknoten-OP war die beidseitige Neck dissection in 57,8 % der Fälle.

Eine begleitende Chemotherapie erhielten 48 Patienten (68,6 %). Verschiedene Chemotherapieschemata wurden eingesetzt. 5 Patienten (10,4 %) erhielten Erbitux in einer Dosierung von 400 mg/m² einmalig vor der Bestrahlung sowie einmal pro Woche 250 mg/m²

während der Bestrahlung. 14 Patienten (29,2 %) bekamen Cisplatin während der RT einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg/m² (= Schema Cisplatin 1). Ein anderes Cisplatin-Therapieschema wurde bei 12 Patienten (25,0 %) angewandt, dieses bestand aus einer Gabe von 25 mg/m² Cisplatin Montag bis Freitag in Woche 1 und 5 der RT (= Schema Cisplatin 2). 17 Patienten (35,4 %) erhielten eine andere Chemotherapie als die bisher genannten (Taxol, Carboplatin, 5-FU).

Alle Patienten wurden mit einem 6-MV-Linearbeschleuniger bestrahlt. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer betrug 45 Tage. Verwendet wurden 7-15 Felder für das PTV und 2-11 Felder für den Boost. Die Gesamtdosen lagen zwischen 30 und 74 Gy (Median 64 Gy). Vier Patienten bekamen keinen Boost (davon brach ein Patient die Bestrahlung vor Durchführung des Boosts ab, ein Patient wurde palliativ bestrahlt). Die Parotisdosen wurden gesondert erfasst. Im Durchschnitt wurde die rechte Parotis mit 28,1 Gy bestrahlt, die linke Seite erhielt eine durchschnittliche Dosis von 26,5 Gy.

Eine Übersicht der Therapiecharakteristika zeigen Tabelle 3 und 4.

Tab. 3: Operative Therapiecharakteristika der 70 untersuchten Patienten

Therapie	Anzahl der Pat.	Anteil in %
OP		
ja	43	61,4
nein	27	38,6
Resektionsstatus		
R0	25	56,9
R1	6	13,6
R2	3	6,8
unbekannt	10	22,7
Neck dissection		
beidseits	26	58,0
rechts	6	14,0
links	6	14,0
keine	6	14,0

Abkürzungen: Pat. = Patienten

Tab. 4: Charakteristika der Radio- und Chemotherapie der 70 untersuchten Patienten

Therapie	Anzahl der Pat.	Anteil in %
Chemotherapie		
ja	48	68,6
nein	22	31,4
Art der Chemotherapie		
Erbitux	5	10,4
Cisplatin 1	14	29,2
Cisplatin 2	12	25
andere	17	35,4
Bestrahlung		
Dauer Mittelwert	45 Tage	
Boost		
ja	66	94,3
nein	4	5,7
Gesamtdosis Boost in Gy		
Umfang	8-74	
Mittelwert	65,0	
Gesamtdosis PTV in Gy		
Umfang	30-64	
Mittelwert	51,3	
Felder Boost	2-11	
Felder PTV	7-15	
Parotisdosen in Gy		
Gesamtdosis li. Parotis		
Mittelwert	26,5	
Median	25,4	
Umfang	0-60,3	
Gesamtdosis re. Parotis		
Mittelwert	28,1	
Median	27,2	
Umfang	0-61,3	

Abkürzungen: Pat. = Patienten, Cisplatin 1 = Cisplatin während der Radiotherapie einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg/m², Cisplatin 2 = Gabe von 25 mg/m² Cisplatin Montag bis Freitag in Woche 1 und 5 der Radiotherapie

4.4 Nebenwirkungen der Therapie

Erfasst wurden folgende 10 Nebenwirkungen nach CTCAE 3.0: Mundtrockenheit, Dysphagie, Mukositis, Geschmacksveränderungen, Gewichtsverlust, Induration, Dermatitis, Ödem, Zahnschäden und Osteonekrose. Die beiden letztgenannten traten allerdings im untersuchten Patientenkollektiv nicht auf, sodass sie in Abb. 5 nicht einbezogen sind. Die beiden häufigsten Nebenwirkungen waren mit einem Auftreten bei je 61 Patienten (87,1 %) Mukositis und Dermatitis. Dabei hatten 51 Patienten eine Mukositis Grad 2 oder mehr (83,6 %), während dies nur 42 Patienten mit Dermatitis betraf (68,9 %). Die zweithäufigste Nebenwirkung, die Dysphagie, trat bei 48 Patienten auf (68,6 %), bei 31 von ihnen mit Schweregrad 2 oder höher (64,6 %). Bei 46 Patienten (64,8 %) wurde Mundtrockenheit dokumentiert, bei 24 Grad 2 oder höher (52,2 %). 32 Patienten klagten über Geschmacksveränderungen (45,7 %), die bei einem Großteil (21 Patienten mit Grad 1 oder 1,5) jedoch nur mild ausgeprägt waren (65,6 %). 55 Patienten erhielten vor der Bestrahlung vorsorglich eine PEG, dies entspricht einem Anteil von 78,6 %. Ein Tracheostoma wurde dagegen nur bei 14 Patienten angelegt (20 %).

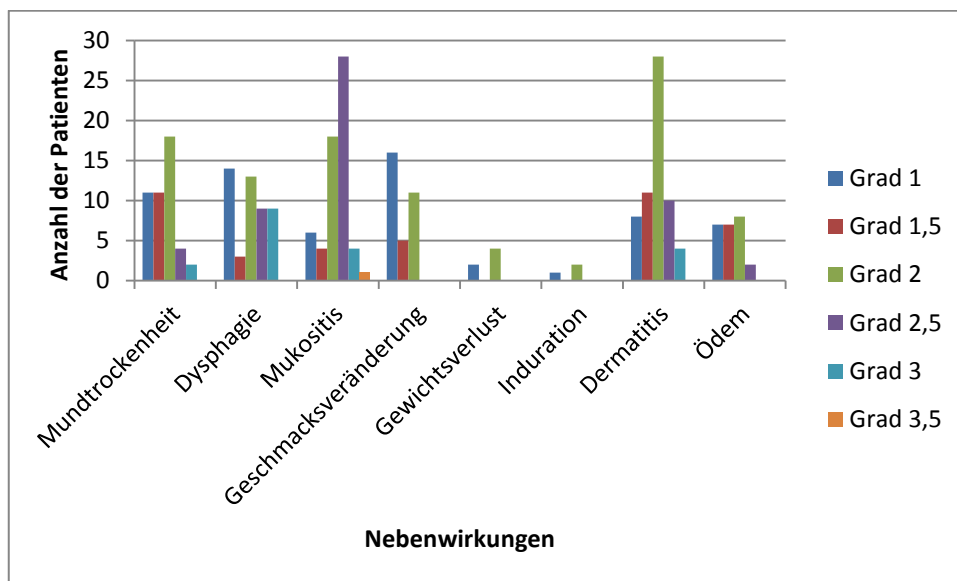


Abb. 5: Therapienebenwirkungen mit Schweregraden bei 70 untersuchten Patienten

4.5 Posttherapeutischer Verlauf

Das mediane Follow-up der lebenden Patienten dieser Studie liegt bei 54 Monaten. Von den 70 Patienten des Studienkollektivs sind bis September 2012 (Anfrage Einwohnermeldeämter) 39 verstorben (55,7 %). Die mediane Überlebenszeit aller Patienten liegt bei 37 Monaten, der früheste Todesfall trat einen Monat nach Therapieende auf. Die 2-

Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei 65,7 %, die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 54,3 %.
Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.

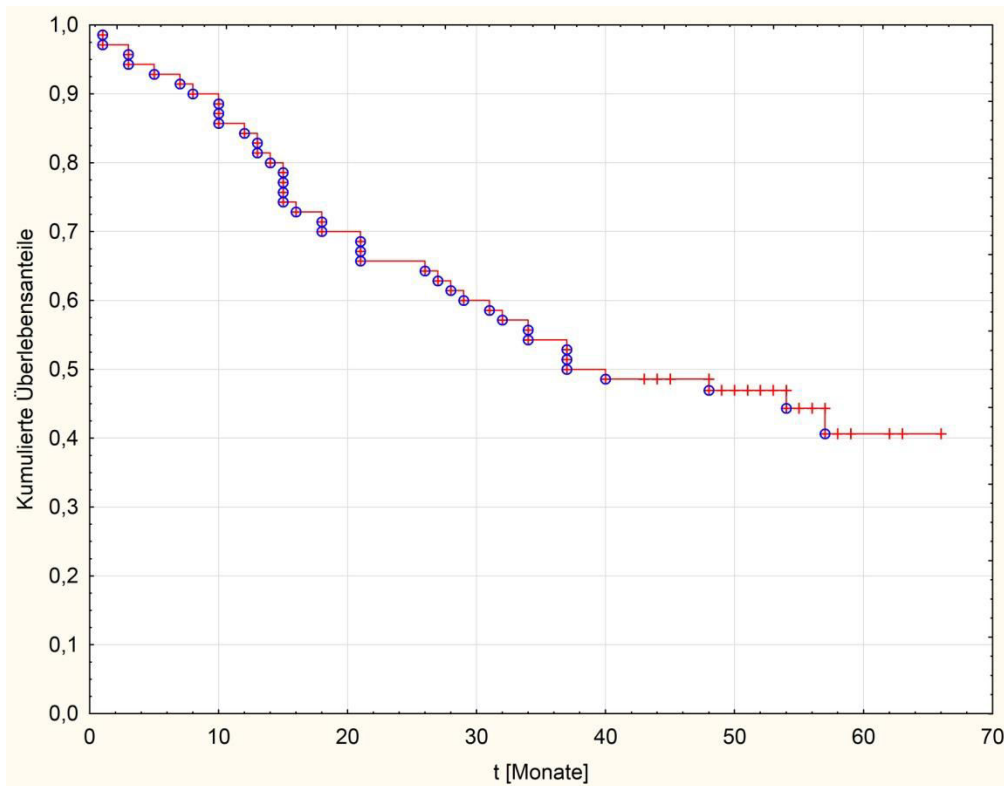


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs (Überlebenszeit in Monaten)

Bei 12 Patienten trat ein lokoregionäres Rezidiv auf, dies entspricht einem Anteil von 17,1 %, d.h. die rohe lokoregionäre Kontrollrate beträgt rund 83 %. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben beträgt 28 Monate. Die 2-Jahres-lokoregionäre rezidivfreie Überlebensrate liegt bei 58,4 %, der 3-Jahres-Wert ist 45 %. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zeigt Abbildung 7.

Fernmetastasen entwickelten gut ein Viertel der Patienten (25,7 %, 18 Patienten). Der Median des fernmetastasenfreien Überlebens liegt bei 34,6 Monaten. Nach 2 Jahren beträgt das fernmetastasenfreie Überleben 62,9 %, nach 3 Jahren sind es 49,4 %. Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens.

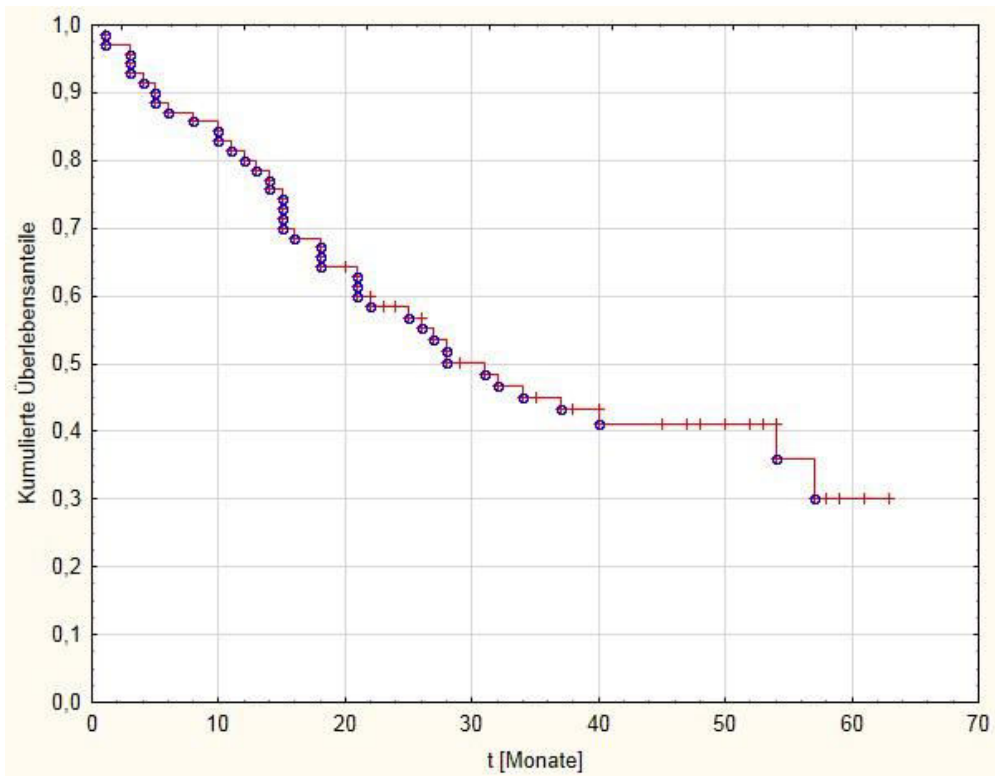


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär rezidivfreien Überlebens des Gesamtkollektivs (Überlebenszeit in Monaten)

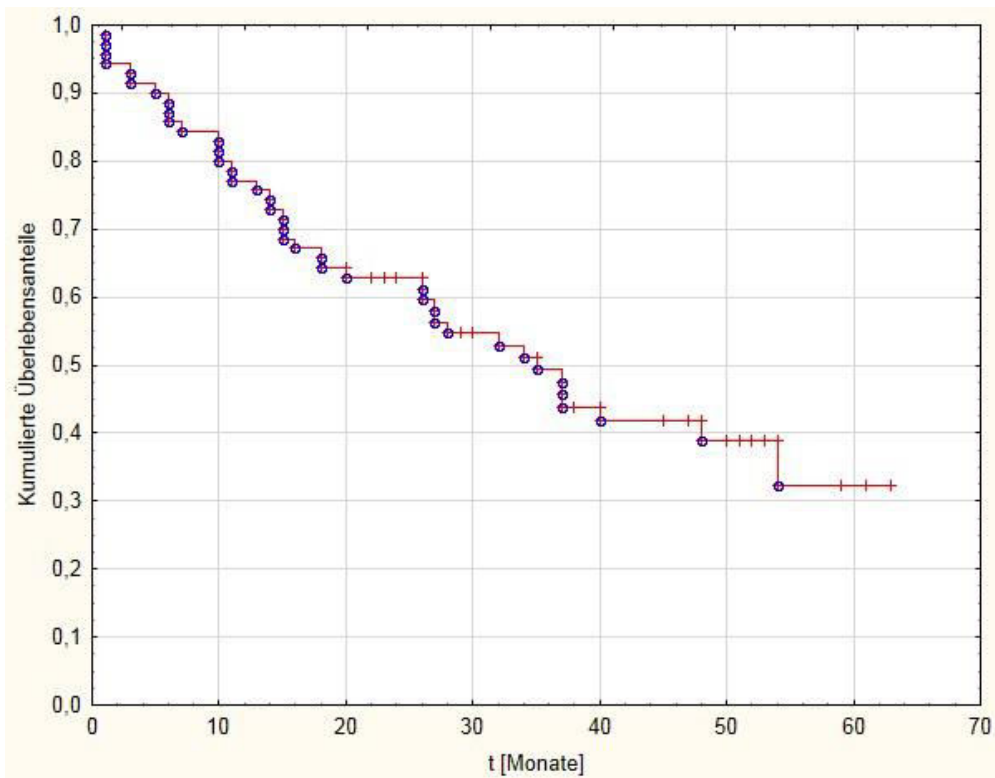


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens des Gesamtkollektivs (Überlebenszeit in Monaten)

4.6 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens

Es wurden verschiedene Faktoren überprüft bezüglich ihrer Auswirkung auf das Gesamtüberleben.

Das Geschlecht der Patienten erwies sich als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p=0,04$); die Frauen lebten länger als die Männer. Dies verdeutlicht Abb. 9.

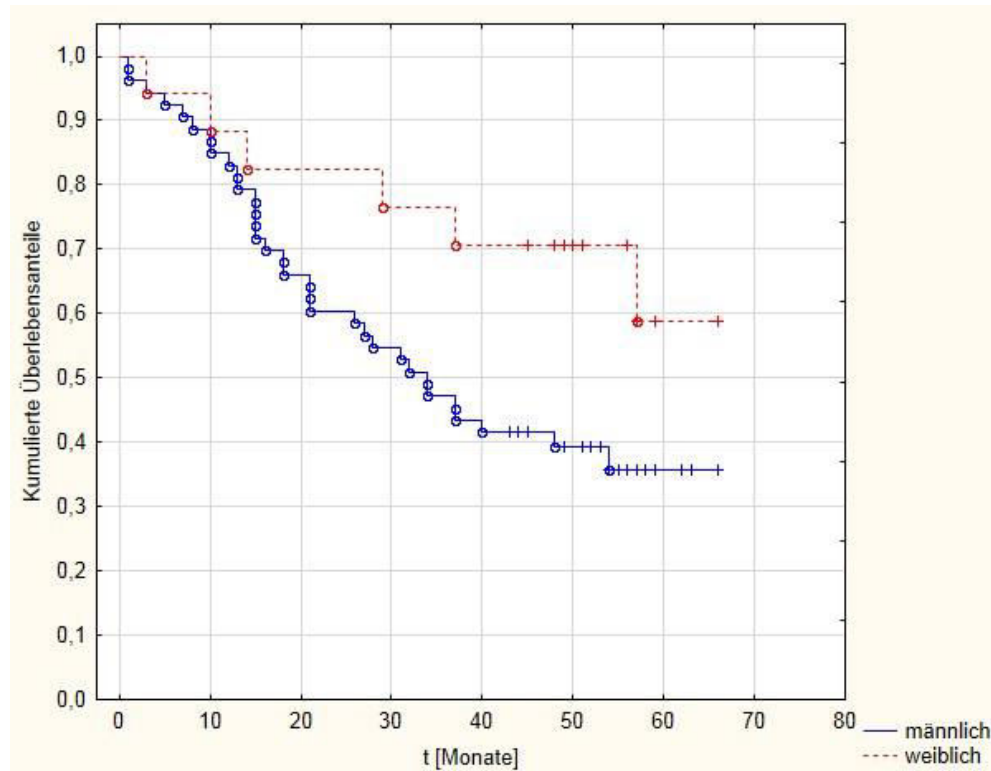


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aufgeteilt nach Geschlecht (Überlebenszeit in Monaten)

Ob die Patienten hingegen eine Tumor-OP oder eine Neck dissection bekamen, war nicht signifikant ($p=0,18$ bzw. $0,08$). Es zeigte sich allerdings ein Trend zu geringerer Sterblichkeit bei den im Tumorgebiet operierten Patienten (s. Abb. 10).

Das T-Stadium hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten, ganz anders hingegen das N-Stadium. Im Vergleich der Patienten mit dem Stadium N0/1 mit denen mit Stadium N2/3 zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die erstgenannte Gruppe ($p=0,04$) (s. Abb. 11). Bezüglich der UICC-Stadien war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,08$). Allerdings gehen in diese Klassifikation sowohl T- als auch N-Stadium gemeinsam ein, sodass der p-Wert von $0,08$ erklärlich ist. Es zeigt sich ein Trend für ein längeres Überleben der Patienten mit Stadium I-III im Gegensatz zu Stadium IV (s. Abb. 12).

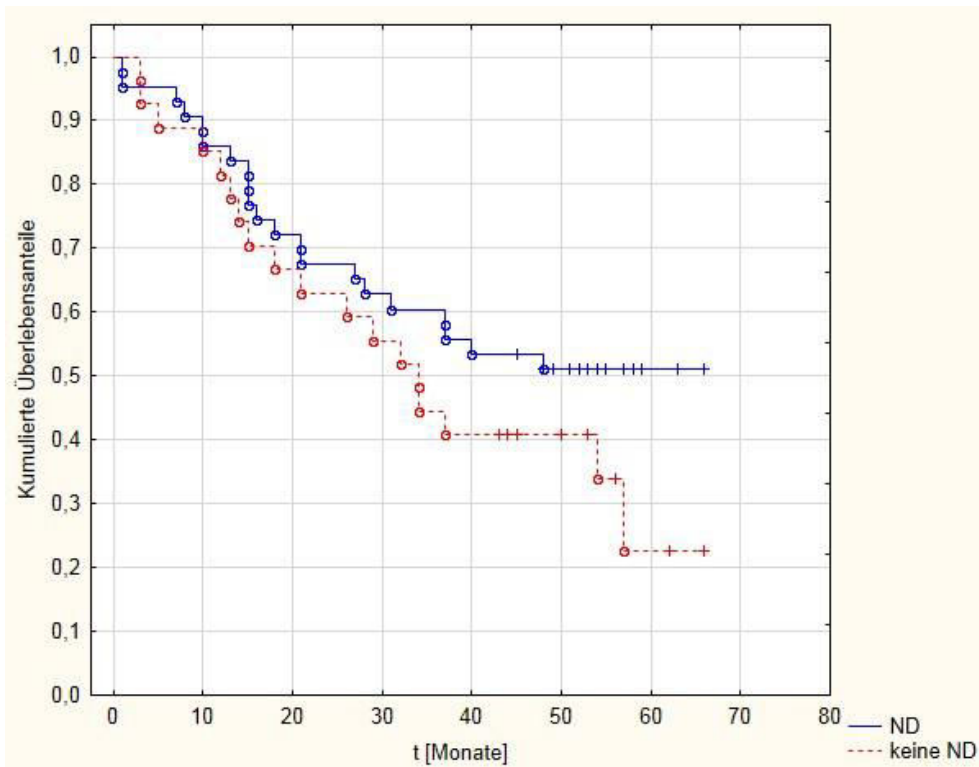


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aufgeteilt nach Neck dissection ja/nein (Gesamtüberleben in Monaten)
(ND = Neck dissection)

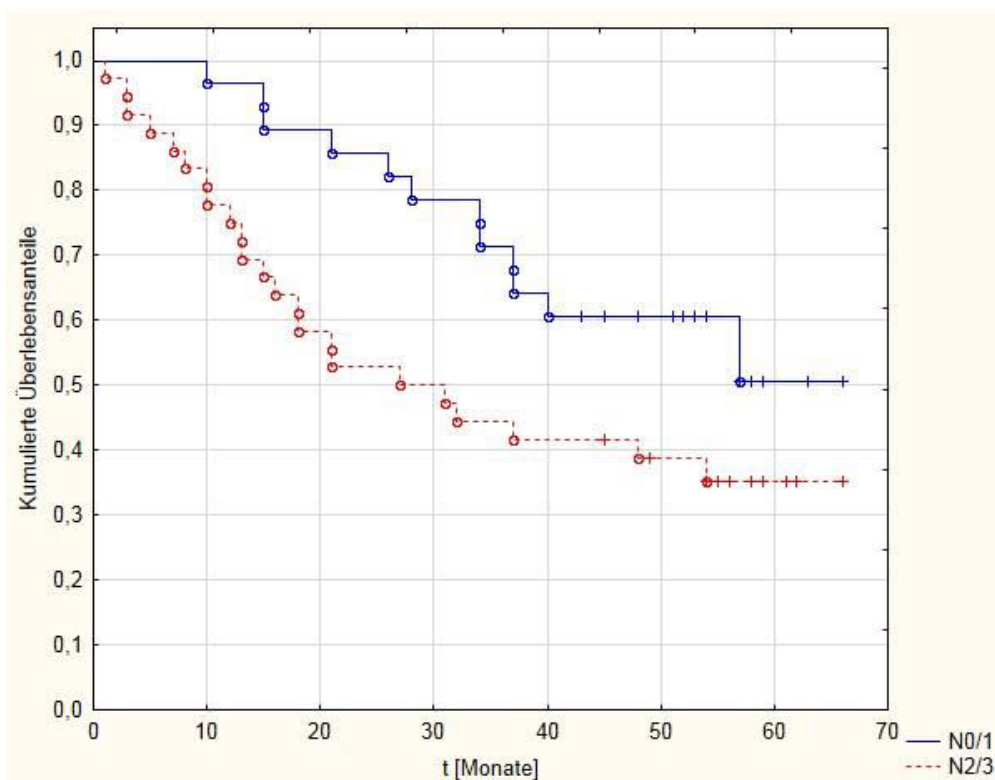


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aufgeteilt nach N-Stadium (N0/1 vs. N2/3) (Überlebenszeit in Monaten)

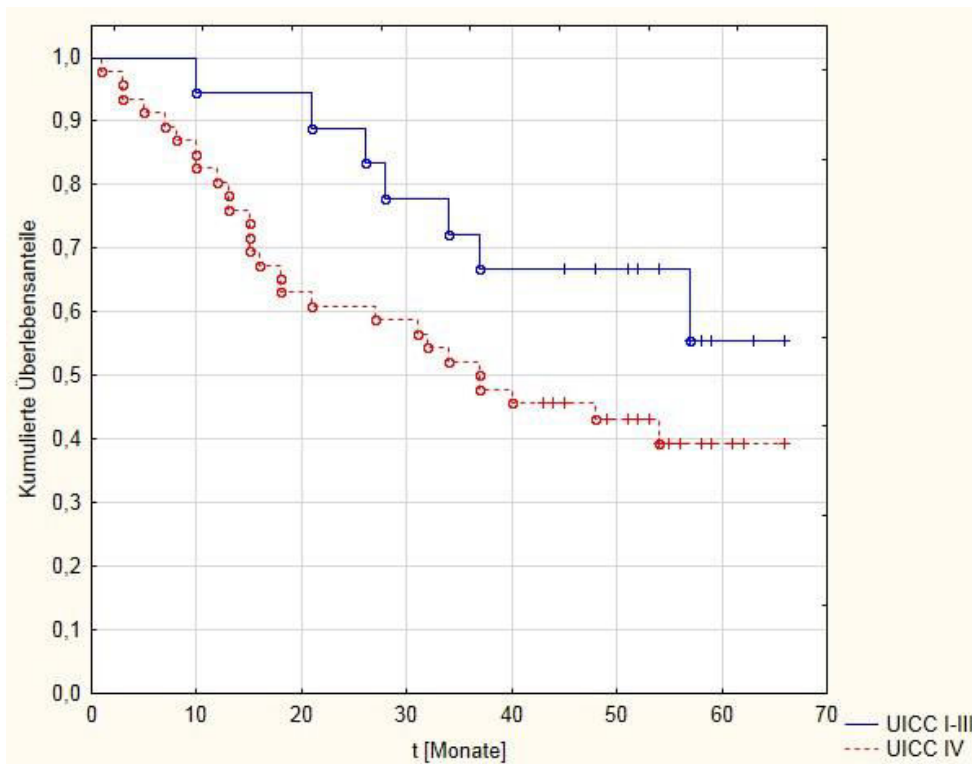


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aufgeteilt nach UICC-Stadien (UICC I-III vs. UICC IV) (Gesamtüberleben in Monaten)

Ob die Patienten eine Chemotherapie bekamen bzw. welche Art der Chemotherapie wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit aus. Auch die Dauer der Radiotherapie sowie die Gesamtstrahlendosis, jeweils bezogen auf den Median, sind keine signifikanten Prognosefaktoren. Dasselbe gilt für das Patientenalter.

4.7 Prognosefaktoren des lokoregionär rezidivfreien Überlebens

Das Geschlecht ist prognostisch nicht signifikant ($p=0,06$), es zeigt sich aber ein deutlicher Trend hin zu einem längeren Überleben der Frauen. Dies wird graphisch in Abb. 13 dargestellt. Ob die Patienten operiert wurden oder eine Neck dissection bekamen, war nicht signifikant entscheidend ($p=0,35$ bzw. $0,23$). Tendenziell herrschte unter den operierten Patienten eine geringere Sterblichkeit.

Das T-Stadium ließ keinen Schluss auf das Überleben zu, ebensowenig das N-Stadium (s. Abb. 14) und das UICC-Stadium. Auch der Fakt, ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde bzw. welche Art der Chemotherapie, war prognostisch nicht signifikant.

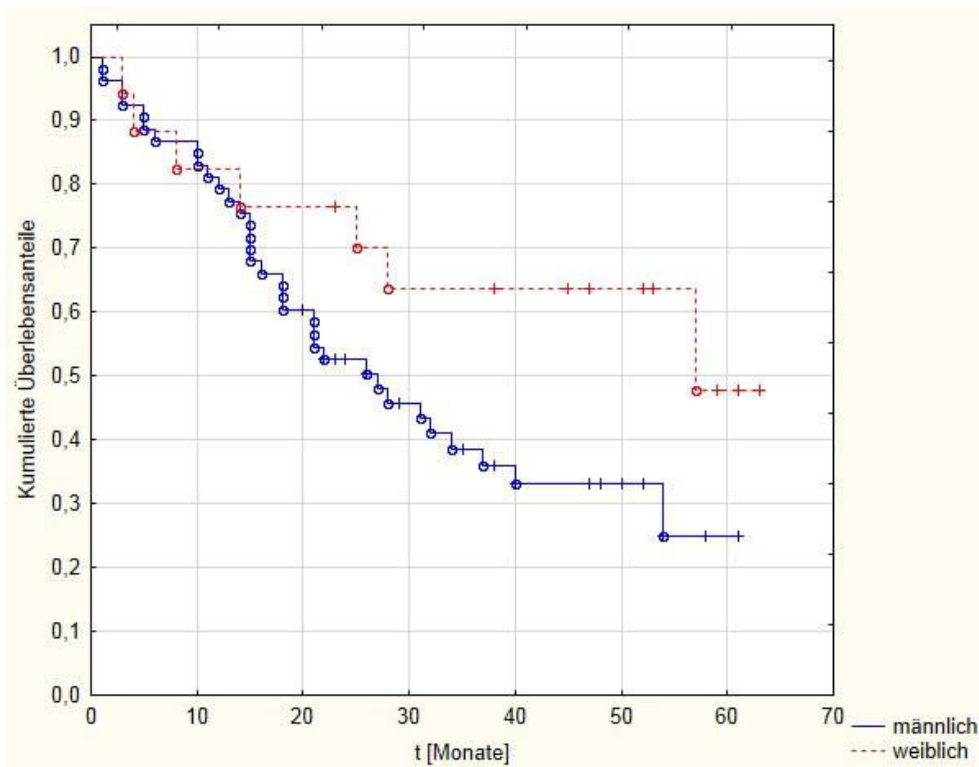


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär rezidivfreien Überlebens aufgeteilt nach Geschlecht (Überlebenszeit in Monaten)

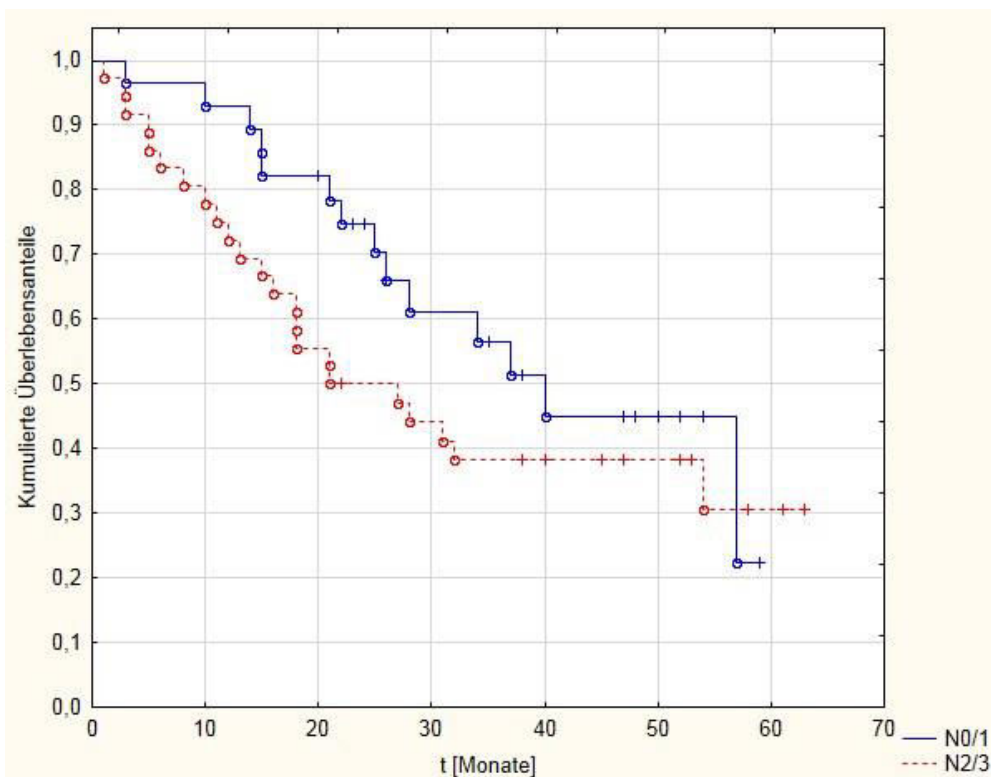


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär rezidivfreien Überlebens aufgeteilt nach N-Stadium (N0/1 vs. N2/3) (Überlebenszeit in Monaten)

Die Dauer der Bestrahlung sowie die Gesamtdosis, jeweils bezogen auf den Median, waren für das Überleben nicht signifikant. Das Gleiche gilt für das Alter der Patienten ($p=0,18$), obwohl hier ein Trend hin zu einem besseren Überleben für die jüngeren Patienten (≤ 62 Jahre) besteht.

Alle untersuchten Prognosefaktoren mit dazugehörigem Gesamtüberleben und p-Werten zeigt Tabelle 5.

Tab. 5: Auswirkungen verschiedener Parameter auf die Überlebenszeit mit dazugehörigen p-Werten (fett und kursiv markiert sind die Daten mit zugehörigen p-Werten < 0,05)

Parameter	Gruppe	medianes		p-Wert	medianes	
		Gesamt- überleben (Monate)			lokoreg. rez.freies Überleben (Monate)	p-Wert
Geschlecht	männlich	33		0,043	26,2	0,059
	weiblich	<i>n.e.</i>			53	
OP	ja	<i>n.e.</i>		0,178	28	0,349
	nein	33		28		
Neck dissection	ja	<i>n.e.</i>		0,078	29,6	0,233
	nein	30,5		23,4		
T-Stadium	T 1/2	37		0,946	27	0,937
	T 3/4	38,5			32,2	
	T 1/2/3	42,5		0,824	26,9	0,89
	T 4	37		34		
N-Stadium	N 0/1	<i>n.e.</i>		0,039	37,6	0,233
	N 2/3	27			21	
UICC-Stadium	I/II/III	<i>n.e.</i>		0,078	28	0,497
	IV	37		31,5		
Chemotherapie	ja	37		0,667	29,3	0,976
	nein	40			26,3	
	keine	42,5			24	
	Erbix	29		0,474	12	0,408
	Cisplatin	34		25		
andere	44			32		
Therapiedauer	<= Median	45		0,389	25,5	0,722
	> Median	37			30,3	
Gesamtdosis	<= Median	43,8		0,388	27,8	0,88
	> Median	35,5			29,1	
Alter	< Median	52,8		0,233	38,7	0,183
	>= Median	33			27	

Abkürzungen: n.e. = Median nicht erreicht, lokoreg. rez.freies = lokoregionär rezidivfreies

4.8 Multivariate Analyse

Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es zwei Parameter, die statistisch signifikant waren ($p < 0,05$), nämlich Geschlecht und N-Stadium. Zudem gab es zwei weitere Faktoren, die immerhin einen deutlichen Trend aufwiesen ($p < 0,1$), dies waren UICC-Stadium und Neck dissection.

Um herauszufinden, ob sich diese Parameter gegenseitig bedingen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

Bezüglich des lokoregionär rezidivfreien Überlebens war das nicht notwendig, da es nur einen Parameter gab, der eine deutliche Tendenz zeigte; dies war das Geschlecht ($p = 0,059$).

Bei Einbeziehung der Faktoren, für die in der univariaten Analyse ein Trend ermittelt werden konnte, in ein multivariates Modell, kam folgendes heraus:

Bei der Untersuchung der beiden signifikanten Parameter N-Stadium und Geschlecht zeigte sich, dass diese auch in der multivariaten Analyse beide signifikant blieben ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,02$). Die Hazard-Ratio betrug für das Geschlecht 3,48 und für das N-Stadium 0,46.

Bei der Untersuchung der vier Parameter Geschlecht, Neck dissection, N-Stadium und UICC-Stadium kamen folgende Ergebnisse heraus: Signifikant war nur das Geschlecht ($p = 0,02$), bei den anderen Parametern betrug der p-Wert 0,09 bzw. 0,11 bzw. 0,78.

4.9 Toxizität und Bestrahlungsdosen

Bei der Auswertung der Patientenakten wurden die Schweregrade der einzelnen Nebenwirkungen dokumentiert, ebenso die Bestrahlungsdosen (Dosis im Zielgebiet und Parotisdosen). Es stellt sich die Frage, ob zwischen beidem ein Zusammenhang besteht.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine statistische Analyse durchgeführt. Dabei war die Zielvariable die Nebenwirkung (Xerostomie bzw. Dysphagie) und die Parameter die drei Dosen Gesamtdosis, Gesamtdosis der beiden Parotiden und Dosis der stärker geschonten Parotis (d.h. die kleinere von beiden Parotisdosen).

Die Nebenwirkungen wurden einmal danach gruppiert, ob sie vorlagen oder nicht (Xerostomie/ Dysphagie ja/nein) und einmal wurden sie in zwei Gruppen unterteilt: Schweregrad 0 oder 1 gegen die restlichen Schweregrade.

Bei der Untersuchung der Xerostomie hatte bei der Einteilung ja/nein keine der Dosen einen signifikanten Einfluss. Bei der Untersuchung Grad 0/1 gegen die restlichen Grade korrelierte

hingegen die Dosis der geschonten Parotis mit der Ausprägung der Mundtrockenheit ($p=0,02$) (s. Abb. 15). Die anderen beiden Dosen hatten keinen signifikanten Einfluss.

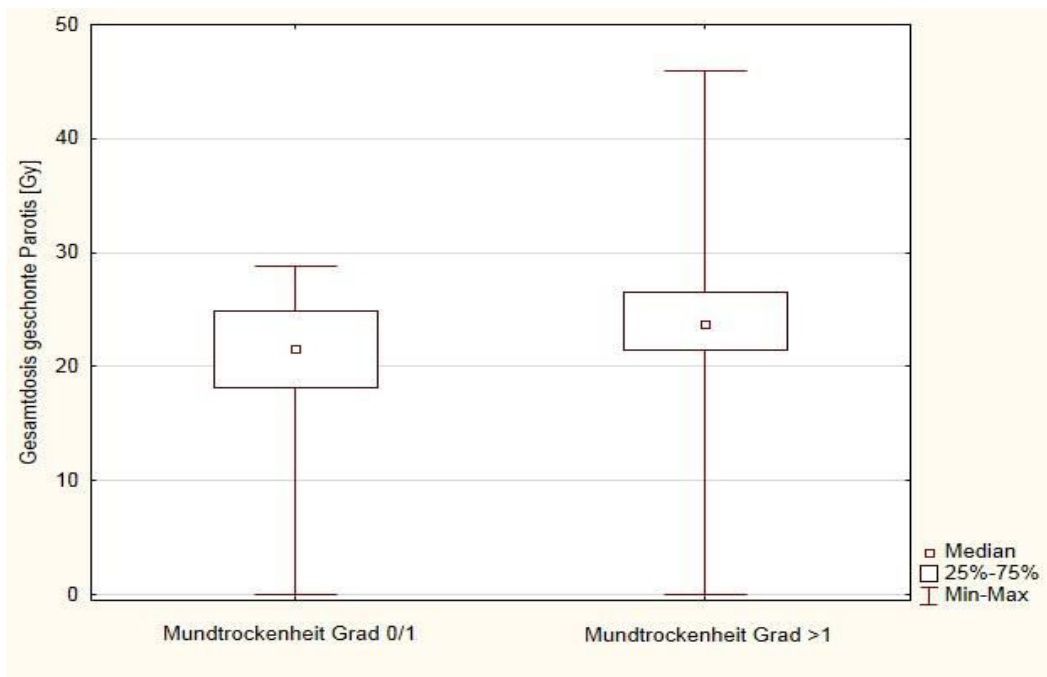


Abb. 15: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosis der geschonten Parotis und dem Ausmaß der Xerostomie (Grad 0/1 vs. Grad >1)

Bei der Analyse, ob Dysphagie auftrat oder nicht (ja/nein), zeigte sich, dass die Dosis der geschonten Parotis hochsignifikant war ($p=0,008$) (s. Abb. 16). Die anderen beiden Dosen hatten keinen signifikanten Einfluss. Bei der Ausprägung der Schweregrade war ebenfalls die Dosis der geschonten Parotis hochsignifikant ($p=0,007$) (s. Abb. 17).

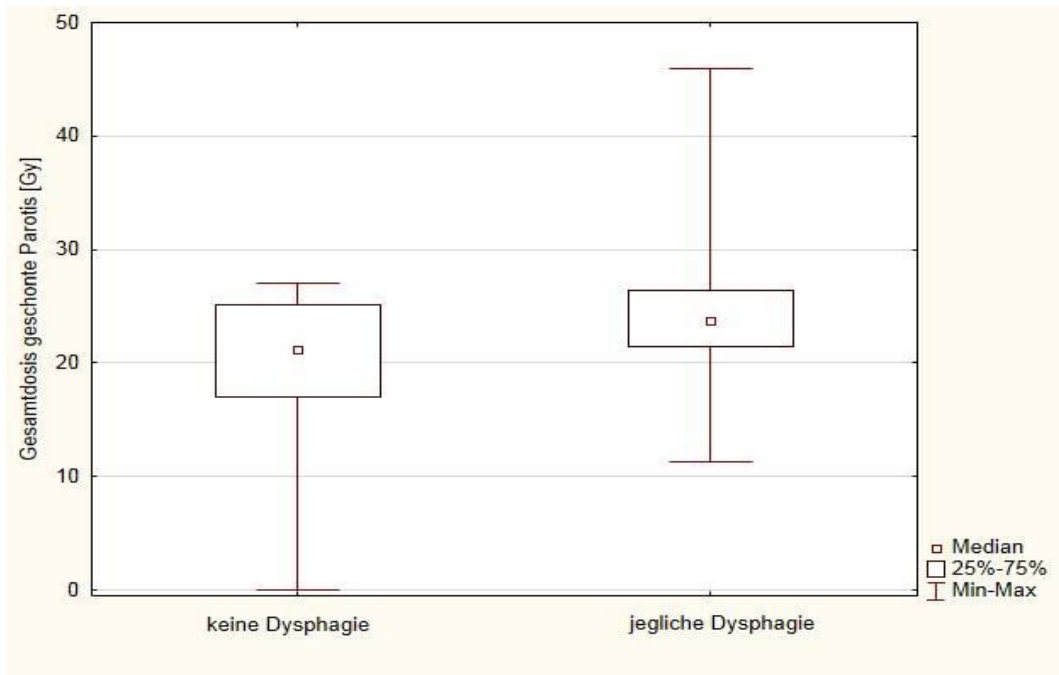


Abb. 16: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosis der geschonten Parotis und dem Auftreten von Dysphagie (Dysphagie ja/nein)

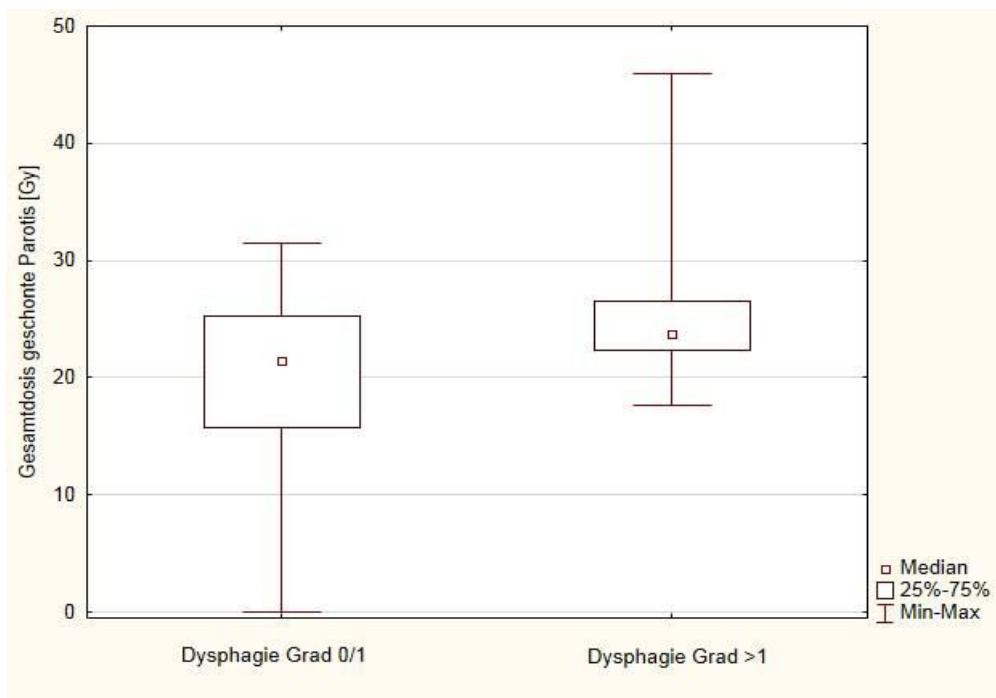


Abb. 17: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosis der geschonten Parotis und dem Ausmaß der Dysphagie (Grad 0/1 vs. Grad>1)

5 Diskussion

5.1 Vergleich von 3D-CRT und IMRT

In einer Studie von Schoenfeld et al. [69] konnte gezeigt werden, dass IMRT und 3D-RT bezüglich der lokalen Tumorkontrolle gleichwertig sind. Auch das Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht zwischen diesen beiden Formen der Strahlentherapie [33], ebensowenig das krankheitsfreie Überleben. Ob die Patienten eine PEG benötigen oder nicht, hängt nicht von der Art der Strahlentherapie ab [70].

Bestimmte Toxizitäten treten bei beiden Bestrahlungsarten gleich häufig auf. Beesley et al. [71] verglichen IMRT und konventionelle RT bezüglich des Zahnverlustes nach Bestrahlung. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen beiden Bestrahlungsarten.

Allerdings ist die IMRT vorteilhaft, weil sie die späten Toxizitäten reduziert [33, 72]. Für die Tumorentitäten Nasopharynx-, Oropharynx- und NNH-Karzinom wird deshalb die Anwendung der IMRT vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen. Vor allem das Vorkommen von Xerostomie ist gegenüber der 3D-RT signifikant geringer [70]. Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie von Nutting et al. [73]. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten tritt eine Xerostomie vom Schweregrad 2 oder höher in der IMRT-Gruppe signifikant geringer auf. Auch die Funktion der Speicheldrüsen hat sich zu diesen Zeitpunkten in der IMRT-Kohorte signifikant verbessert, ebenso die durch Patientenbefragungen ermittelten Lebensqualität-Scores.

Diese Ergebnisse unterstützen die wichtige Rolle der IMRT in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren.

Ein Vergleich zwischen Studien, die die Ergebnisse der IMRT bzw. 3D-RT auswerten, bereitet Schwierigkeiten, da es Unterschiede sowohl in der Patientenselektion gibt als auch im Zeitpunkt der Studiendurchführung. Die 3D-RT gibt es schon länger als die IMRT, dadurch haben diese Untersuchungen meist ein längeres Follow-up. Die Studien können dadurch nicht eins zu eins miteinander verglichen werden.

Die Vorteile der IMRT sind die Dosisescalation im Tumorgewebe, die zu einer erhöhten Tumorkontrolle führt, sowie die reduzierte Toxizität gegenüber dem umliegenden Gewebe und den Risikoorganen. Dies führt zu weniger Nebenwirkungen der Therapie, was wiederum eine verbesserte Lebensqualität der Patienten bedeutet. Nachteilig ist das erhöhte Risiko, den Tumorrandbereich nur suboptimal zu bestrahlen, die weniger homogene Dosisverteilung, eine höhere Gesamtkörperdosis durch Kollimatorverluste, ein erhöhtes Risiko von strahleninduzierten Zweitkarzinomen (1,75% vs. 1% nach 10 Jahren) [74], sowie deutlich

höhere Kosten [21]. Diese Vor- und Nachteile müssen vor der Bestrahlungsplanung eines Patienten individuell abgewogen werden. Danach folgt die Auswahl des besten Bestrahlungsverfahrens für genau diesen Patienten.

5.2 Vergleich der Studiendaten mit Literaturangaben

Zum Vergleich wurden unten genannte Studien herangezogen, die ebenfalls die Ergebnisse der IMRT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersuchen. In einigen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren untersucht, in anderen hingegen wurden einzelne Tumorentitäten analysiert (s. Tabelle 6).

5.2.1 Merkmale der Patientenauswahl

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland für Tumore von Mundhöhle und Rachen lag 2008 laut Angaben des Robert-Koch-Instituts bei 61 Jahren für Männer und 66 Jahren für Frauen. Bei Kehlkopfmalignomen waren es für beide Geschlechter etwa 65 Jahre [1]. Das durchschnittliche Alter der in dieser Studie untersuchten Patienten beträgt 62 Jahre und ist somit als repräsentativ für das Krankengut anzusehen.

Männer erkranken deutlich häufiger an Kopf-Hals-Malignomen als Frauen. In der Literatur beträgt das Verhältnis Männer:Frauen zwischen 4:1 bis 10:1 [75]. Im untersuchten Patientenkollektiv beträgt das Verhältnis etwa 3:1.

Bezüglich der Tumorlokalisation sind in der Literatur folgende Angaben zu finden: 40 % der Tumoren entfallen auf die Mundhöhle, 15 % auf den Pharynx, 25 % auf den Larynx und 20 % auf andere Gebiete, z.B. Speicheldrüsen [75]. Die Verteilung in der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe sieht im Vergleich dazu folgendermaßen aus: 23 % Mundhöhle, 45 % Pharynx, 11 % Larynx und 21 % andere. Hier machen die Malignome des Pharynx einen deutlich größeren Anteil aus, während die Mundhöhlen- und Kehlkopfkarcinome seltener vorkommen. Der Anteil der restlichen Tumoren ist dagegen gleich.

Insgesamt gesehen ist das untersuchte Patientenkollektiv bezüglich der epidemiologischen Daten aus der Literatur als repräsentativ anzusehen.

5.2.2 Follow-up

Das Follow-up in dieser Studie errechnet sich aus der Differenz des Datums der ersten Bestrahlung und des Datums der Antwort des Einwohnermeldeamtes, dass der Patient nicht verstorben, sondern wie angegeben gemeldet ist. Das Follow-up wird somit nur bei den nicht verstorbenen Patienten berechnet. Es ergeben sich also 31 Einzelwerte.

Das mediane Follow-up des untersuchten Patientenkollektivs beträgt 54 Monate (dies entspricht 4,5 Jahren), die einzelnen Werte liegen zwischen 43 und 66 Monaten.

Tabelle 5 zeigt die Vergleichsdaten aus ähnlichen Studien. In der Studie von Daly et al. [77] gibt es zwei IMRT-Gruppen: Erstens Patienten, die definitiv bestrahlt wurden und zweitens Patienten, die erst nach ihrer Operation bestrahlt wurden.

Tab. 6: Darstellung der Vergleichsstudien aus der Literatur mit Schwerpunkt auf dem Follow-up

Quellennr.	Autor	Patienten	Tumor	Follow-up (Mon.)
76	Chao et al.	126	K-H	26
77	Daly et al.	46	K-H definitive IMRT	25
		23	K-H postop. IMRT	
78	Eisbruch et al.	133	K-H	32
79	Yao et al.	150	K-H	18
80	Fury et al.	42	K-H	31,8
81	Dawson et al.	58	K-H	27
82	Lauve et al.	20	K-H	28
69	Schoenfeld et al.	100	K-H	37,2
83	Lee et al.	67	Nasopharynx	31
84	Kam et al.	63	Nasopharynx	29
85	Kwong et al.	33	Nasopharynx	24
86	Wolden et al.	74	Nasopharynx	35
87	Lee et al.	68	Nasopharynx	31,2
88	Chao et al.	74	Oropharynx	33
89	Lee et al.	41	Oropharynx	31
90	Huang et al.	71	Oropharynx	33
91	Garden et al.	51	Oropharynx	45
92	de Arruda et al.	50	Oropharynx	18
93	Lee et al.	31	Hypopharynx, Larynx	26
94	Studer et al.	29	Hypopharynx	16
95	Studer et al.	123	Hypopharynx, Larynx	21
96	Duthoy et al.	39	NNH	31
33	Chen et al.	23	NNH	44
97	Villeneuve et al.	25	CUP	38
98	Klem et al.	21	CUP	23,8
99	Madani et al.	23	CUP	17
100	Frank et al.	52	CUP	44,4

Abkürzungen: Quellennr. = Quellennummer, Mon. = in Monaten, K-H = unterschiedliche Kopf-Hals-Tumore, postop. IMRT = Gruppe der Patienten, die postoperativ mit IMRT bestrahlt wurden, NNH = Nasennebenhöhlenkarzinom, CUP = CUP-Syndrom

Insgesamt zeigen diese Daten aus der Literatur das typische Manko von Studien zur IMRT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Das mediane Follow-up ist relativ kurz und damit ist auch die Aussagekraft begrenzt.

In der in dieser Arbeit durchgeführten Studie beträgt das mediane Follow-up 54 Monate bzw. 4,5 Jahre und liegt damit deutlich über den oben angeführten Werten. Das längste dort angegebene Follow-up liegt bei 44,4 Monaten und findet sich in der Studie von Frank et al. [100]. Damit ist die hier vorliegende Studie bezüglich des Follow-ups als sehr gut einzuschätzen.

5.2.3 Lokoregionäre Kontrolle

In der hier durchgeführten Studie liegt die rohe lokoregionäre Kontrollrate bei 83 %. Bei 12 von 70 Patienten trat ein Rezidiv auf.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 28,3 Monaten. Der 2-Jahres-Wert beträgt 58,4 %, der 3-Jahres-Wert 45 %.

Die Daten aus der Literatur zeigt Tabelle 6. In der Studie von Daly et al. [77] gibt es zwei IMRT-Gruppen: Erstens Patienten, die definitiv bestrahlt wurden und zweitens Patienten, die erst nach ihrer Operation bestrahlt wurden.

Bei den Angaben muss unterschieden werden zwischen roher lokoregionärer Kontrollrate und lokoregionär rezidivfreiem Überleben. Erstere sagt beispielsweise aus: Nach 2 Jahren haben 85 % der Patienten kein lokoregionäres Rezidiv. Das lokoregionär rezidivfreie Überleben hingegen wird aus den Kaplan-Meier-Kurven berechnet, wobei lokoregionäres Rezidiv und Tod als Ereignis zählen, sodass dieser Wert im besten Fall der rohen lokoregionären Kontrollrate entspricht, meist aber niedriger ist.

Insgesamt gesehen ist die in dieser Studie ermittelte rohe lokoregionäre Kontrollrate von 83 % vergleichbar mit den in der Literatur ermittelten Werten (s. Tabelle 7). Die hier vorliegenden rezidivfreien Überlebensraten sind aber schlechter als die in der Literatur beschriebenen.

In einigen Subgruppen sind die Ergebnisse pauschal besser, dies betrifft Patienten mit CUP-Syndrom und Nasopharynxkarzinom. Eine Subgruppenanalyse der hier durchgeführten Studie erscheint aber aufgrund der resultierenden geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll.

In einem Übersichtsartikel von Knecht [21] über Kopf-Hals-Tumoren ist zu lesen, es „bildet sich bei 30-40 % der Patienten ein lokales oder lokoregionäres (Lymphknoten)rezidiv“. Der in dieser Studie ermittelte Wert von 17 % wäre verglichen damit deutlich geringer.

Tab. 7: Darstellung der Vergleichsstudien aus der Literatur mit Schwerpunkt auf der lokoregionären Kontrolle

Quellenr.	Autor	Patienten	Tumor	lokoreg.		rohe lokoreg. Kontrollrate (%)	Zeitpunkt	
				rez. freies ÜL (%)	rez. freies ÜL (J.)		rohe lokoreg. Kontrollrate (%)	rohe lokoreg. Kontrollrate (J.)
76	Chao et al.	126	K-H			85	2	
77	Daly et al.	46	K-H definitive IMRT			92	2	
		23	K-H postop. IMRT			87	2	
78	Eisbruch et	133	K-H	82	3	84		
79	Yao et al.	150	K-H	92	2	92,7		
80	Fury et al.	42	K-H					
81	Dawson et	58	K-H			79	2	
82	Lauve et al.	20	K-H			66,7	2	
69	Schoenfeld	100	K-H			87	3	
83	Lee et al.	67	Nasopharynx	98	4			
84	Kam et al.	63	Nasopharynx	92	3			
85	Kwong et	33	Nasopharynx	92,3	3			
86	Wolden et	74	Nasopharynx			91	3	
87	Lee et al.	68	Nasopharynx			89,3	2	
88	Chao et al.	74	Oropharynx			87	4	
89	Lee et al.	41	Oropharynx			92	3	
90	Huang et al.	71	Oropharynx			90	3	
91	Garden et	51	Oropharynx			93	2	
92	de Arruda	50	Oropharynx			88	2	
93	Lee et al.	31	Hypopharynx, Larynx			86	2	
94	Studer et	29	Hypopharynx			90	2	
95	Studer et al.	123	Hypopharynx, Larynx			77	2	
96	Duthoy et	39	NNH			68	4	
33	Chen et al.	23	NNH			65	5	
97	Villeneuve	25	CUP			100	3	
98	Klem et al.	21	CUP	90	2			
99	Madani et	23	CUP					
100	Frank et al.	52	CUP			92,3	5	

Abkürzungen: Quellenr. = Quellennummer, lokoreg. = lokoregionär, rez.freies = rezidivfreies, J. = in Jahren, ÜL = Überleben, K-H = unterschiedliche Kopf-Hals-Tumore, postop. IMRT = Gruppe der Patienten, die postoperativ mit IMRT bestrahlt wurden, NNH = Nasennebenhöhlenkarzinom, CUP = CUP-Syndrom

5.2.4 Metastasenfreies Überleben

In der hier durchgeführten Studie entwickelten 18 der 70 untersuchten Patienten im Verlauf Fernmetastasen, dies entspricht einem Anteil von 25,7 %.

Das mediane fernmetastasenfreie Überleben beträgt 34,6 Monate, also knapp drei Jahre. Das 2-Jahres-fernmetastasenfreie Überleben liegt bei 62,8 %, der 3-Jahres-Wert beträgt 49,4 %.

Dieses Ergebnis wird nun mit Literaturdaten verglichen (s. Tabelle 8).

Bei den Angaben muss unterschieden werden zwischen Fernmetastasenfreiheit und fernmetastasenfreiem Überleben. Erstere sagt beispielsweise aus: Nach 2 Jahren haben 72 % der Patienten keine Fernmetastasen. Das fernmetastasenfreie Überleben hingegen wird aus den Kaplan-Meier-Kurven berechnet, wobei Fernmetastase und Tod als Ereignis zählen, sodass dieser Wert im besten Fall der Fernmetastasenfreiheit entspricht, meist aber niedriger ist.

Im Vergleich zu den Literaturdaten liegt der in dieser Studie ermittelte Wert der Metastasenfreiheit von knapp 75 % im unteren Mittelfeld. Er stimmt jedoch mit einigen Einzelergebnissen durchaus überein, z.B. mit der Studie von Madani et al. [99] (76 %), Lauve et al. [82] (72 %) oder Wolden et al. [86] (78 %).

In einem Übersichtsartikel von Knecht [21] wird der Anteil der Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, mit 5-30 % angegeben. Der in dieser Studie ermittelte Wert von 25,7 % liegt in diesem Intervall.

Tab. 8: Darstellung der Vergleichsstudien aus der Literatur mit Schwerpunkt auf der Fernmetastasenfreiheit

Quellen- nr.	Autor	Patienten	Tumor	fern- met. freies ÜL (%)	Zeit- raum met. freies ÜL (J.)	Fernmet. freiheit (%)	Zeit- punkt Fernmet. freiheit (J.)
79	Yao et al.	150	K-H	87	2	89,3	
82	Lauve et al.	20	K-H			71,8	2
83	Lee et al.	67	Nasopharynx	66	4		
84	Kam et al.	63	Nasopharynx	79	3		
85	Kwong et al.	33	Nasopharynx	100	3		
86	Wolden et al.	74	Nasopharynx			78	3
87	Lee et al.	68	Nasopharynx			84,7	2
88	Chao et al.	74	Oropharynx	90	4		
89	Lee et al.	41	Oropharynx			86	3
92	de Arruda et al.	50	Oropharynx			84	2
93	Lee et al.	31	Hypopharynx, Larynx			92	2
94	Studer et al.	29	Hypopharynx			93	2
95	Studer et al.	123	Hypopharynx, Larynx			90	2
97	Villeneuve et	25	CUP			100	3
98	Klem et al.	21	CUP	90	2		
99	Madani et al.	23	CUP			76,3	2
100	Frank et al.	52	CUP			91,7	5

Abkürzungen: Quellennr. = Quellennummer, fernmet. = fernmetastasenfreies, J. = in Jahren, ÜL = Überleben, K-H = unterschiedliche Kopf-Hals-Tumore, postop. IMRT = Gruppe der Patienten, die postoperativ mit IMRT bestrahlt wurden, def. IMRT = Gruppe der Patienten, die ohne OP bestrahlt wurden, CUP = CUP-Syndrom

5.2.5 Gesamtüberleben

Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt in der hier durchgeführten Studie bei 65,7 %, der 3-Jahres-Wert liegt bei 54,3 %. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 37 Monate. Tabelle 8 zeigt, wie dieses Ergebnis im Vergleich mit Daten aus der Literatur zu werten ist.

In der Studie von Daly et al. [77] gibt es zwei IMRT-Gruppen: Erstens Patienten, die definitiv bestrahlt wurden und zweitens Patienten, die erst nach ihrer Operation bestrahlt wurden.

Die Angabe Gesamtüberleben mit Zeitraum sagt beispielsweise aus: Nach 2 Jahren leben noch 74 % aller untersuchten Patienten.

Die in dieser Studie ermittelten Überlebensraten sind im unteren Bereich der in der Literatur gefundenen Werte. Vergleichbare Ergebnisse bietet die Studie von Chen et al. [33] mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 47 % (Patienten der IMRT-Gruppe), die Studie von Duthoy et al. [96] (2-Jahres-Überleben 68 %) sowie die Studie von Lee et al. [93] (2-Jahres-Gesamtüberleben 63 %).

Die für die hier vorliegende Studie untersuchten Patienten hatten in der Mehrzahl schlecht differenzierte Tumore (41,4 % G3). Dies kann ein Grund sein, der zu der niedrigen Überlebensrate beiträgt. Ein Vergleich mit den Literaturdaten ist in diesem Punkt nicht möglich, da das Grading kaum erfasst wurde.

Eine andere mögliche Ursache wäre, dass 10 % der Patienten mit einem Rezidivtumor zur Bestrahlung kamen. In den oben genannten Studien dagegen wurden Patienten mit einem Primärtumor analysiert. Bei Rezidivtumoren „bieten die meisten Behandlungsmöglichkeiten nur einen geringen bis keinen Überlebensvorteil“ [101], d.h. die Überlebenschancen sind deutlich schlechter als bei der Therapie eines Primärtumors.

Auch die Komorbiditäten der Patienten der verschiedenen Studien sind sicherlich sehr unterschiedlich, was die z.T. deutlich differierenden Ergebnisse erklären würde. Allerdings sind sie in den Studien nicht genauer aufgeführt, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

Die Gesamtbehandlungszeit (Beginn des chirurgischen Eingriffs bis Ende der Strahlentherapie) ist ebenfalls ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Kontrollrate. Je länger die Gesamtbehandlungszeit war, desto schlechter waren lokoregionäre Kontrolle und Überleben [102]. Diese Zeit wird zwischen den verschiedenen Studien sicher stark variieren; allerdings ist, wenn überhaupt, meist nur die Dauer der Radiotherapie dokumentiert. In dieser Studie liegt die mediane Dauer der Strahlentherapie bei 46 Tagen.

Tab. 9: Darstellung der Vergleichsstudien aus der Literatur mit Schwerpunkt auf dem Gesamtüberleben

Quellenr.	Autor	Patienten	Tumor	GesamtÜL (%)	Zeitpunkt GesamtÜL (J.)
77	Daly et al.	46	K-H definitive IMRT	74	2
		23	K-H postop. IMRT	87	2
78	Eisbruch et al.	133	K-H		
79	Yao et al.	150	K-H	85	2
80	Fury et al.	42	K-H	88	2
69	Schoenfeld et al.	100	K-H	71	3
83	Lee et al.	67	Nasopharynx	88	4
84	Kam et al.	63	Nasopharynx	90	3
85	Kwong et al.	33	Nasopharynx	100	3
86	Wolden et al.	74	Nasopharynx	83	3
87	Lee et al.	68	Nasopharynx	80,2	2
88	Chao et al.	74	Oropharynx	87	4
89	Lee et al.	41	Oropharynx	91	3
90	Huang et al.	71	Oropharynx	83	3
91	Garden et al.	51	Oropharynx	87	3
92	de Arruda et al.	50	Oropharynx	98	2
93	Lee et al.	31	Hypopharynx, Larynx	63	2
94	Studer et al.	29	Hypopharynx	90	2
95	Studer et al.	123	Hypopharynx, Larynx	83	2
96	Duthoy et al.	39	NNH	59	4
33	Chen et al.	23	NNH	47	5
97	Villeneuve et al.	25	CUP	100	3
98	Klem et al.	21	CUP	85	2
99	Madani et al.	23	CUP	74,8	2
100	Frank et al.	52	CUP	89	5

Abkürzungen: Quellenr. = Quellennummer, J. = in Jahren, ÜL = Überleben, K-H = unterschiedliche Kopf-Hals-Tumore, postop. IMRT = Gruppe der Patienten, die postoperativ mit IMRT bestrahlt wurden, NNH = Nasennebenhöhlenkarzinom, CUP = CUP-Syndrom

Unterschiedlich ist auch die begleitende Chemotherapie in den Studien. Einige Patienten bekamen sie, einige nicht, einige erhielten zusätzlich eine Targettherapie. Ein einheitliches

Schema existiert nicht, sondern es werden immer wieder neue Studien gestartet, um unterschiedliche Kombinationen bzw. neue Wirkstoffe auf ihren Nutzen zu untersuchen.

Selbst in der hier vorliegenden Studie gab es vier mögliche Schemata: eine Erbitux-basierte Therapie, zwei unterschiedliche Cisplatin-Schemata sowie verschiedene andere Chemotherapien (Taxol, Carboplatin, 5-FU). Dadurch können therapieassoziierte Überlebensunterschiede auftreten.

Von den in dieser Studie operierten Patienten konnte nur bei 58 % eine R0-Resektion erreicht werden. Der Rest wurde R1- oder R2-reseziert oder der Resektionsstatus war unbekannt. Da das Krankheitsausmaß bei Radiotherapie ein Prädiktor für die lokale Kontrolle ist [33], kann es dadurch indirekt auch zu Unterschieden im Gesamtüberleben kommen.

Extrakapsuläre Tumorausbreitung, Lymphangiosis und multipler Lymphknotenbefall stellen Risikofaktoren dar. Diese Faktoren werden allerdings in den einzelnen Arbeiten nicht im Detail benannt. Lediglich der LK-Befall geht in das N-Stadium ein, aber man erfährt dadurch auch nicht, wie viele Lymphknoten genau befallen sind. Durch das unterschiedliche Vorkommen dieser Risikofaktoren beim individuellen Patienten können die Überlebenschancen jeweils anders ausfallen.

Zusammengefasst ist das Gesamtüberleben im hier untersuchten Patientenkollektiv geringer als in der Mehrzahl der verglichenen Studien, aber es gibt auch Studien mit ähnlichen Ergebnissen [33, 93, 96].

5.2.6 Nebenwirkungen

In dieser Arbeit wurden folgende 10 Nebenwirkungen nach CTCAE 3.0 erfasst: Mundtrockenheit, Dysphagie, Mukositis, Geschmacksveränderungen, Gewichtsverlust, Induration, Dermatitis, Ödem, Zahnschäden und Osteonekrose. In der durchgeführten Literaturrecherche wird nur auf diese Bezug genommen, da die Vielzahl der möglich auftretenden Toxizitäten sehr unübersichtlich wäre und deren komplette Auswertung nicht Zielstellung dieser Arbeit ist.

Die beiden häufigsten Nebenwirkungen waren mit einem Auftreten bei je 61 Patienten (87,1 %) Mukositis und Dermatitis. Dabei hatten 51 Patienten eine Mukositis Grad 2 oder mehr (83,6 %), während dies nur 42 Patienten mit Dermatitis betraf (68,9 %). Die zweithäufigste Nebenwirkung, die Dysphagie, trat bei 48 Patienten auf (68,6 %), bei 31 von ihnen mit Schweregrad 2 oder höher (64,6 %). Bei 46 Patienten (64,8 %) wurde Mundtrockenheit dokumentiert, bei 24 Grad 2 oder höher (52,2 %). 32 Patienten klagten über Geschmacksveränderungen (45,7 %), die bei einem Großteil (21 Patienten mit Grad 1 oder 1,5) jedoch nur mild ausgeprägt waren (65,6 %).

55 Patienten erhielten vor der Bestrahlung vorsorglich eine PEG, dies entspricht einem Anteil von 78,6 %.

Lee et al. [87] untersuchte Patienten mit Nasopharynxkarzinom. Eine Mukositis Grad 2 oder höher entwickelten insgesamt 70,6 % der Patienten, davon 4,4 % Grad 4. Xerostomie trat bei insgesamt 78 % der Patienten auf.

Bei Wolden et al. [86] wurden die Patienten ein Jahr nach Therapie auf Mundtrockenheit untersucht. 42 % der Untersuchten hatten eine Xerostomie Grad 1 und 32 % eine Xerostomie Grad 2.

Bei Lee et al. [83] war eine der häufigsten Akutnebenwirkungen die Mukositis (70,1 % Grad 2, 22,4 % Grad 3, 1,5 % Grad 4). Eine Xerostomie Grad 1 hatten 29,9 % der Patienten und Grad 2 58,2 %. Ein Patient hatte eine chronische Dysphagie Grad 4 (entspricht 1,5 % der Patienten) und 7,5 % der Patienten litten an einer subkutanen Fibrose Grad 1. Die Xerostomie besserte sich mit zunehmender Zeit vom Bestrahlungsende.

Kam et al. [84] stellten folgende Akutnebenwirkungen fest: Xerostomie (25 % Grad 1, 75 % Grad 2), Dermatitis (57 % Grad 1, 36 % Grad 2, 7 % Grad 3), Dysphagie (43 % Grad 1, 44 % Grad 2, 13 % Grad 3) und Mukositis (8 % Grad 1, 51 % Grad 2, 41 % Grad 3). Die häufigste chronische Toxizität war die Mundtrockenheit. 3 Monate nach Therapie hatten 57 % der Patienten eine Xerostomie Grad 2 oder 3, nach 2 Jahren lag dieser Anteil nur noch bei 23 %.

Villeneuve et al. [97] führten eine Studie mit CUP-Patienten durch. 100 % der Patienten litten als Akutnebenwirkung an Mukositis und Dermatitis (0% Grad 4). Xerostomie war die häufigste chronische Toxizität. 36% der Patienten gaben 6 Monate nach Ende der Radiotherapie an, an einer Xerostomie Grad 2 oder höher zu leiden. Dieser Wert verringerte sich kontinuierlich, je mehr Zeit nach der Bestrahlung vergangen war.

Bei Klem et al. [98] waren die häufigsten Akutnebenwirkungen Dermatitis, Mukositis und Xerostomie, sie traten bei allen Patienten auf. Allerdings hatte kein Patient eine Grad 4 oder 5-Nebenwirkung. Die Xerostomie verbesserte sich auch hier deutlich. 6 Monate nach Bestrahlung hatte nur ein Patient eine Xerostomie Grad 2, bei den restlichen Patienten war sie geringer ausgeprägt oder gar nicht mehr vorhanden. 62 % der Patienten benötigten vor oder während der Behandlung eine PEG-Sonde. Die mediane Liegedauer betrug 5,6 Monate (Range 2,3–14,5 Monate).

Madani et al. [99] stellten fest, dass Mukositis, Dysphagie und Dermatitis die häufigsten Akutnebenwirkungen in der IMRT-Gruppe waren. Sie traten bei allen Patienten auf, allerdings maximal bis Grad 3. Die chronischen Toxizitäten sahen wie folgt aus: 72,2 % der Patienten hatten eine Dysphagie Grad 1-2, 88,2 % Xerostomie Grad 1-2, 11,8 % Grad 3 und 38,9 % eine Dermatitis Grad 1-2. 9,1 % der Patienten bekamen eine PEG-Sonde.

Frank et al. [100] gehen in ihrer Studie nur kurz auf Therapienebenwirkungen ein. Es trat keine Grad 4-Toxizität auf. Die häufigste Nebenwirkung war die Xerostomie (Grad 1 11,5 %, Grad 2 5,8 %). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war eine Grad 3 Dysphagie/ ösophageale Striktur, sie trat bei 3,8 % der Patienten auf.

Patienten mit verschiedenen Kopf-Hals-Tumoren wurden von Fury et al. [80] untersucht. Alle Patienten hatten eine Mukositis, davon 86 % Grad 3, aber 0 % Grad 4. Eine Dermatitis im Bestrahlungsfeld trat insgesamt bei 36 % der Patienten auf, davon bei 2 % mit Schweregrad 3, bei niemandem mit Grad 4.

Bei Chao et al. [103] waren die akuten Grad 3- oder 4-Nebenwirkungen Dermatitis bei 25,4 % und Mukositis bei 41,3 % der Patienten. Als chronische Grad 3-Toxizitäten traten Xerostomie bei 1 % und Dermatitis bei 2 % der Patienten auf.

De Arruda et al. [92] analysierten Patienten mit Oropharynxkarzinom, die mit IMRT behandelt wurden. Die häufigsten Akuttoxizitäten waren Dermatitis (52 % Grad 1, 42 % Grad 2, 6 % Grad 3), Mukositis (8 % Grad 1, 54 % Grad 2, 38 % Grad 3) und Xerostomie (48 % Grad 1, 52 % Grad 2). Diese traten bei allen Patienten auf; eine Grad 4-Toxizität war nicht dabei. Die

Mundtrockenheit wurde mit zunehmender Zeit vom Bestrahlungsende geringer. Nach 9 Monaten hatten noch 47 % der Patienten eine Xerostomie Grad 1 und 33 % eine Xerostomie Grad 2. Eine PEG-Sonde wurde bei 84 % der Patienten angelegt. Die mediane Zeit, nach welcher die PEG für die Ernährung nicht mehr benötigt wurde, lag bei 3,3 Monaten. Nach einem Jahr waren nur 2 % der Patienten auf die PEG angewiesen.

Lee et al. [89] untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem Oropharynxkarzinom. Bezüglich der akuten Nebenwirkungen litten 10 % der Patienten der IMRT-Gruppe an einer Grad 3-Dermatitis und 66 % an einer Grad 3-Mukositis. Ebenfalls 66 % hatten eine Xerostomie Grad 2 oder höher. Bei den chronischen Nebenwirkungen war die Xerostomie am häufigsten. 12 % der Patienten der IMRT-Gruppe litten an Mundtrockenheit Grad 2 oder höher. Dieses Symptom besserte sich allerdings über die Zeit. In der IMRT-Gruppe erhielten 95,1 % der Patienten eine PEG-Sonde. 7 % dieser Patienten benötigten sie noch nach einem Jahr und 4 % noch nach zwei Jahren.

In der Studie von Rosenthal et al. [67] wurden u.a. Toxizitäten vom Schweregrad 3 und 4 erfasst. In der IMRT-Gruppe ergaben sich folgende Resultate: Xerostomie 35 %, Dysphagie 20 %, Dysgeusie 15 %. Die beiden erstgenannten Nebenwirkungen traten dabei in der IMRT-Gruppe signifikant weniger auf als in der 3D-CRT-Gruppe.

Bei Chao et al. [88] ergaben sich folgende Akuttoxizitäten: Dermatitis (41,9 % Grad 1, 35,1 % Grad 2, 14,9 % Grad 3, 5,4 % Grad 4) und Mukositis (12,2 % Grad 1, 45,9 % Grad 2, 37,8 % Grad 3, 2,7 % Grad 4). Als chronische Nebenwirkungen traten Xerostomie (43,2 % Grad 1, 12,2 % Grad 2), Dermatitis (2,7 % Grad 1, 1,4 % Grad 2) und Mukositis (4,1 % Grad 1) auf. 23 % der Patienten benötigten eine PEG-Sonde.

Bei Huang et al. [90] waren die häufigsten Akutnebenwirkungen Mukositis (8,5 % Grad 1, 38 % Grad 2, 47,9 % Grad 3, 5,6 % Grad 4) und Dermatitis (49,3 % Grad 1, 45,1 % Grad 2, 5,6 % Grad 3, 0 % Grad 4). Xerostomie als Spätnebenwirkung trat bei 77,5 % der Patienten auf, bei 43,7 % Grad 1 und bei 33,8 % Grad 2. Es gab keine Grad 3- oder 4-Nebenwirkungen mit Ausnahme eines Patienten, der eine Grad 4-Osteoradionekrose der Mandibula entwickelte (entspricht 1,4 % der Patienten). 35,2 % der Patienten bekamen eine PEG-Sonde.

In der Studie von Garden et al. [91] wurden die Therapienebenwirkungen nicht genauer untersucht. Eine PEG-Sonde erhielten 40 % der Patienten. Bei 19 % von ihnen war die Liegedauer länger als 6 Monate, aber kein Patient benötigte sie länger als ein Jahr nach Therapie.

Chen et al. [33] werteten Daten von Patienten mit Nasen- und NNH-Karzinom aus. Bezüglich der Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 hatten in der IMRT-Gruppe 13 % der Patienten eine

Dermatitis und genauso viele eine Mukositis. Die Inzidenz aller schweren Nebenwirkungen nahm mit zunehmender Dekade signifikant ab. Die Patienten, die mit IMRT bestrahlt wurden, hatten weniger Nebenwirkungen als diejenigen, die mit konventioneller RT bzw. 3D-CRT behandelt wurden.

In einer Studie von Lee et al. [93] bei Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinom waren die häufigsten Akutnebenwirkungen Dermatitis (64,5 % Grad 1, 19,4 % Grad 2, 3,2 % Grad 3) und Mukositis (41,9 % Grad 1, 25,8 % Grad 2, 22,6 % Grad 3). Ein Jahr nach der Behandlung hatten 80,6 % der Patienten eine Xerostomie Grad 0 oder 1 und 3,2 % eine Xerostomie Grad 2. 25,8 % der Patienten benötigten eine PEG-Sonde.

Bei Studer et al. [95] wurde bei 29 % der Patienten eine PEG-Sonde angelegt. Von diesen Patienten waren nach einem Jahr noch 22% darauf angewiesen und noch 8,3 % nach 2 Jahren. Studer et al. [94] untersuchten Patienten mit Hypopharynxkarzinom. Akut trat bei 44,8 % der Patienten eine Grad 2-Mukositis und bei 20,7 % eine Grad 3-Mukositis auf. Als chronische Toxizität trat bei je einem Patienten eine Grad 3- und Grad 4-Dysphagie auf (entspricht je 3,4 % der Patienten). 30 % der Patienten benötigten eine PEG-Sonde.

Insgesamt gesehen ergibt sich ein inhomogenes Bild, was die einzelnen Prozentangaben betrifft. Ein Vergleich war fast nicht möglich, da jeder Tumor mit seinem Bestrahlungsgebiet spezifische Therapienebenwirkungen zeigt.

Deutlich wird aber, dass Mukositis und Dermatitis die häufigsten Toxizitäten sind, gefolgt von Xerostomie und Dysphagie. Dies wird auch untermauert von den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, wo sich ebenfalls dieses Muster zeigt.

Der Anteil der Patienten, die vor oder während der Therapie eine PEG-Sonde bekommen haben, variiert ganz erheblich zwischen den o.g. Studienzentren. Der Anteil reicht von 9,1 % [99] bis 95,1 % [89]. Im hier untersuchten Kollektiv beträgt der Anteil 78,6 % und liegt somit im oberen Mittelfeld.

5.3 Prognosefaktoren

Statistisch signifikante Prognosefaktoren ($p < 0,05$) für das Gesamtüberleben sind Geschlecht ($p = 0,04$) und N-Stadium ($p = 0,04$). Bezüglich des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ist kein Parameter statistisch signifikant. Wodurch kommen diese Unterschiede zustande?

Auch bei der Analyse des lokoregionär rezidivfreien Überlebens sterben die Frauen seltener als Männer, allerdings beträgt der p-Wert 0,06. Da bei beiden Kurven die Sterblichkeitsereignisse

gleich sind, bedeutet das, dass Frauen öfter ein Rezidiv bekommen, aber nicht daran versterben.

Bei den N-Stadien laufen bezüglich des Gesamtüberlebens beide Kurven parallel, die N0/1-Kurve immer deutlich über der N2/3-Kurve. Bezüglich des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ist der Kurvenverlauf zum größten Teil vergleichbar, allerdings ist der Abstand kleiner und zum Ende hin, bei etwa 58 Monaten, überkreuzt die obere Kurve die untere. Das bedeutet, dass mehr Patienten im Stadium N0/1 ein Rezidiv bekommen als Patienten im Stadium N2/3, allerdings versterben sie nicht daran. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in einem klinisch festgestellten Stadium N0 trotzdem schon Lymphknoten durch Krebszellen befallen sind, die man aber noch nicht nachweisen kann. Dies kann dann zu LK-Rezidiven führen. Eine kurative Behandlung ist in diesem Fall meist möglich durch eine Salvage-Neck dissection oder eine Nachbestrahlung.

Bei den Patienten, die schon primär tumorbefallene Lymphknoten haben, wird meist vor der Bestrahlung eine kurative Neck dissection durchgeführt, sodass ein LK-Rezidiv unwahrscheinlicher wird.

Bei der multivariaten Analyse war der einzig alleinige signifikante Parameter das Geschlecht ($p=0,02$), wobei Frauen gegenüber den Männern einen klaren Überlebensvorteil haben. Die Hazard Ratio liegt bei 3,56; das bedeutet, dass die Chance, die Erkrankung eines Kopf-Hals-Tumors zu überleben, bei Frauen etwa dreieinhalbmal höher ist.

Die Parameter Neck dissection ja/nein, N-Stadium und UICC-Stadium sind in der gemeinsamen Analyse nicht signifikant. Interessant ist dabei, dass das N-Stadium signifikant wird ($p=0,03$), wenn man es nur mit dem Geschlecht zusammen untersucht. Das bedeutet, dass N-Stadium und Neck dissection gegenteilige Effekte haben. Wodurch kommt dies zustande?

Die Patienten mit dem Stadium N0 oder N1 überleben länger als diejenigen mit Stadium N2 oder N3. Im Stadium N2/3 ist die Therapie der Wahl eine OP des Primärtumors und bestimmter Lymphknotenregionen, anschließend wird nachbestrahlt (eventuell kombiniert mit einer Chemotherapie). Bei niedrigen N-Stadien hingegen ist eine Bestrahlung bzw. Chemotherapie nicht in jedem Fall nötig, wenn der Primärtumor und die befallenen Lymphknoten im Gesunden entfernt werden konnten. Dadurch sinkt zumindest das Risiko, an den Folgen der Therapienebenwirkungen (Radiochemotherapie) zu versterben. Außerdem ist bei einem ausgeprägten Lymphknotenbefall das Risiko höher, dass sich Tumorzellen weiter abgesiedelt haben und Fernmetastasen auftreten.

Andererseits leben Patienten, bei denen eine Neck dissection durchgeführt wurde, länger als diejenigen, bei denen dies nicht erfolgte. Eine Neck dissection bekommen vor allem Patienten

mit tumorbefallenen Lymphknoten (Stadium N+). Dies scheint auf den ersten Blick den obigen Erläuterungen zu widersprechen, aber es gibt auch die Möglichkeit der elektiven Neck dissection, die bei Patienten im Stadium N0 durchgeführt wird, um auch mikroskopische LK-Metastasen zu entfernen, sodass alle Tumorzellen entfernt sind. Dies verbessert dann die Überlebenschancen. Außerdem werden auch bei Patienten mit Stadium N1 Neck dissections vorgenommen. Diese wurden ja bezüglich des N-Stadiums mit den N0-Patienten gemeinsam betrachtet, sodass diese Patienten gleich zwei prognostisch günstige Faktoren in sich vereinen: Stadium N0/1 und erfolgte Neck dissection.

Durch all diese Effekte kommt es dann bei der gemeinsamen Auswertung der Parameter zur oben genannten Veränderung des p-Werts.

5.4 Toxizitäten und Bestrahlungsdosen

Bezüglich der Mundtrockenheit korrelierte die Strahlendosis der stärker geschonten Parotis signifikant mit dem Schweregrad der Ausprägung ($p=0,02$). Bei der Gesamtdosis und der Gesamtdosis der beiden Parotiden war das nicht der Fall.

Dies zeigt, dass es sich lohnt, zumindest eine Ohrspeicheldrüse bei der Bestrahlung zu schonen um die Speichelproduktion möglichst wenig zu beeinträchtigen um die Nebenwirkung Mundtrockenheit gering zu halten und damit die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Die Parotisschonung ist eines der erklärten Ziele der IMRT. In der Fachliteratur wird ein Grenzwert von 26 Gy genannt [104, 105]. Liegt die Parotisdosis darüber, besteht kaum mehr eine Speichelproduktion und die Regenerationsfähigkeit des betroffenen Gewebes ist fraglich. Liegt die Dosis hingegen darunter, steigt die Speichelproduktion nach Therapieende wieder an und es kommt zur Erholung.

Dysphagie wurde in dieser Studie ebenfalls bezüglich der Auswirkungen der verschiedenen Dosen untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Dosis der stärker geschonten Parotis sowohl mit dem Schweregrad der Dysphagie ($p=0,007$) als auch mit deren Vorkommen überhaupt ($p=0,008$). Dieser Zusammenhang zwischen Parotiden und Schluckfunktion ist wahrscheinlich nicht auf den ersten Blick einsichtig.

Zum einen ist es so, dass, wie oben bereits dargelegt, mit einer Parotisschonung eine bessere Speichelproduktion einhergeht. Wenn genügend Speichel vorhanden ist und keine Mundtrockenheit besteht, können die Patienten besser schlucken. Umgekehrt kommt es bei hohen Parotisdosen zum Sistieren der Speichelproduktion und somit auch zu Schluckstörungen.

Zweitens ist es so, dass die Schonung bestimmter anatomischer Strukturen (Mm. constrictores pharyngis, glottischer und supraglottischer Larynx [62]) zur Reduzierung der Dysphagie führt,

da Strahlendosis und Ausprägung dieser Nebenwirkung miteinander korrelieren [63-65]. Die Parotisdosis ist nicht dieselbe wie diejenige, die die genannten anatomischen Strukturen abbekommen, aber sie kann ein Hinweis sein, da diese Strukturen sich auch in der Nähe befinden.

5.5 Einordnung und Limitationen

Die hier vorgestellte Studie hat einige Limitationen: Das Kollektiv ist recht inhomogen was Tumorsitz und –stadium, Grading, Voruntersuchungen, OP-Kriterien, Chemotherapie und Nebenwirkungen betrifft. Die Dokumentation der Therapienebenwirkungen in den Patientenakten war teilweise uneinheitlich. Trotz eindeutiger Kriterien, wann welcher Grad der Nebenwirkung zu kodieren ist, wurde bei fast der Hälfte der Patienten „Grad 1-2“ oder Ähnliches dokumentiert. Bei zwei Patienten wurden gar keine Angaben zu etwaigen Nebenwirkungen gemacht.

Auch die Angaben zur PEG waren lückenhaft. Bei weniger als der Hälfte der Patienten, die eine PEG bekamen, waren Einsetzungs- und Entfernungsdatum gemeinsam angegeben, sodass auf eine Auswertung der Liegezeiten verzichtet wurde.

Diese Studie zeichnet sich durch ein langes Follow-up aus. Das mediane Follow-up der überlebenden Patienten liegt bei 54 Monaten. Dieser Wert ist deutlich höher als der anderer vergleichbarer Studien, sodass hier eine hohe Aussagekraft vorliegt.

Die meisten der zum Vergleich herangezogenen Studien haben nur geringe Patientenzahlen und ein kurzes Follow-up, sodass die Aussagekraft begrenzt ist. Zudem sind die Tumorlokalisationen sehr verschieden. In einigen Publikationen werden Patienten mit diversen unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren untersucht, in anderen Fällen werden einzelne Tumorentitäten ausgewertet (s. Tabelle 6). Manche Patienten wurden voroperiert, andere wurden nur bestrahlt. Ebenso heterogen ist die Verteilung der Tumorstadien. Auch die eventuell angewendeten Chemotherapie-Schemata sind nicht einheitlich, sondern schon innerhalb der einzelnen Bestrahlungskliniken sehr verschieden. Die Bestrahlungsschemata variieren ebenso. Auch der Zeitpunkt der Studiendurchführung spielt eine Rolle. Durch immer größere Erfahrung mit der IMRT kommt es zu einer ständigen Verbesserung der Patientenselektion und der Bestrahlung, sodass ältere und neuere Studien nicht unter den gleichen Bedingungen stattfanden.

Zudem gibt es Selektionsfaktoren für die Behandlung mit IMRT: Patienten erhalten diese Form der Therapie nicht, wenn sie keine lange Behandlung tolerieren, wenn sie zu krank sind, um

von komplexen Therapien zu profitieren oder wenn ein sofortiger Therapiebeginn notwendig ist.

Durch die oben genannten Faktoren kommt es dazu, dass kaum ein Vergleich zwischen verschiedenen IMRT-Serien bzw. zwischen IMRT und konventioneller Radiotherapie möglich ist.

5.6 Fazit und Ausblick

Die Datenlage aus deutschen Bestrahlungszentren zum Thema IMRT bei Kopf-Hals-Tumoren ist sehr limitiert. Diese Studie leistet dazu einen Beitrag.

Wünschenswert wären weitere Studien zu diesem Thema, die als prospektive Multicenterstudien mit hohen Fallzahlen und langer Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden sollten. Es gibt bislang keinen Standard der Zielvolumendefinition und der Bestrahlungstechniken; diese Punkte sollten weiter untersucht werden. Ein weiterer wichtiger Untersuchungsgegenstand sind die verschiedenen Chemotherapieschemata und die Targettherapie. Hier besteht Forschungsbedarf, welche Einzelsubstanzen oder Kombinationen sinnvoll und effektiv sind und welche Nebenwirkungen dabei auftreten können.

Interessant ist der Fakt, dass 15-35 % aller Kopf-Hals-Tumore HPV-assoziiert sind [106]. Weitere Forschungsarbeiten zum tieferen Verständnis der beteiligten Gene führen vielleicht in einigen Jahren zu neuen Therapiemöglichkeiten. Auch die Identifikation anderer molekularer Ziele und pathways in der Tumorgenese sollte nicht vernachlässigt werden.

Die IMRT ist in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren und anderen Tumoren fest etabliert und wird in ihrer Bedeutung eher noch zunehmen. Die dazu nötige Computertechnik und die Bestrahlungsgeräte befinden sich in ständiger Weiterentwicklung. Zu verbessern wären beispielsweise die Qualität der Bestrahlungspläne, die Akkuratessse der Bestrahlung sowie die Effizienz von Planung und Bestrahlung. Zur Zeit ist die IMRT noch sehr zeit- und arbeitsintensiv. Das Ziel ist die Entwicklung von Optimierungssystemen mit automatischen Lösungsvorschlägen.

Die IMRT wird auch mit anderen Bestrahlungstechniken kombiniert, z.B. mit der Protonen-Radiotherapie (IMPRT). Für diese spezielle Therapieform gibt es bereits fünf Zentren in den USA. Damit soll eine noch stärkere konformale Dosisverteilung erreicht werden, die zu verminderter Toxizität und verbesserter lokoregionärer Tumorkontrolle führt.

Auch die gemeinsame Bestrahlung von Kohlenstoff-Ionen und IMRT existiert bereits, u.a. in der Universitätsklinik Heidelberg.

Die VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) stellt eine Weiterentwicklung der IMRT dar.

„Im Gegensatz zur etablierten Intensitätsmodulierten Radio Therapie (IMRT), wo die Modulierung des Strahlenfeldes durch die Applikation von einzelnen Subfeldern aus verschiedenen Einstrahlrichtungen im sogenannten step and shoot Verfahren durchgeführt wird, erfolgt bei der VMAT die Applikation während einer Rotation. Bei einer Rotation des Bestrahlungsgerätes wird bei eingeschalteter Strahlung eine kontinuierliche Anpassung des Multileaf Kollimators vorgenommen.“ [107] Die Vorteile dabei sind der hohe Modulierungsgrad der Strahlung und die deutlich kürzere Applikationszeit im Vergleich zur IMRT.

Bezüglich dieser neuen Bestrahlungsverfahren bleiben weitere Studien abzuwarten.

6 Zusammenfassung

Die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) ist eine Form der Strahlentherapie, die inzwischen routinemäßig zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt wird. Es gibt mittlerweile einige Publikationen zu diesem Thema, allerdings fast ausschließlich aus den USA. Aus Deutschland hingegen liegen so gut wie keine Daten vor. Deshalb wurden in der hier vorliegenden Studie Daten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie Halle (Saale) analysiert und ausgewertet, besonders im Hinblick auf die klinischen Endpunkte Überleben, Rezidiv- und Metastasenfreiheit. Diese Ergebnisse liefern an sich schon wichtige Anhaltspunkte, sollen aber auch mit den bereits vorhandenen Daten aus der Literatur verglichen werden.

Dafür wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden 70 Patienten (53 Männer, 17 Frauen), die zwischen Januar 2007 und März 2009 in der Universitätsstrahlenklinik Halle (Saale) aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors mit IMRT behandelt wurden. Es erfolgte eine mehrmalige Durchsicht der Patientenakten sowie eine Anfrage an die Einwohnermeldeämter bezüglich der Feststellung des Überlebens.

Das mediane Follow-up dieser Studie liegt bei 54 Monaten. Die mediane Überlebenszeit beträgt 37 Monate, die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate ist 54,3 %. Bei 17,1 % der Patienten trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben beträgt 28 Monate, das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben liegt bei 45 %. 25,7 % der Patienten entwickelten Fernmetastasen. Das mediane fernmetastasenfreie Überleben ist 34,6 Monate, nach 3 Jahren beträgt das fernmetastasenfreie Überleben 49,4 %.

Statistisch signifikante Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben sind Geschlecht und N-Stadium. Die häufigsten Therapienebenwirkungen waren Mukositis, Dermatitis, Dysphagie und Xerostomie (Vorkommen bei über der Hälfte aller Patienten).

Im Vergleich mit anderen publizierten Daten sind die Ergebnisse wie folgt einzuordnen: Das Follow-up dieser Studie liegt deutlich über dem Durchschnitt und ist damit sehr gut. Die lokoregionäre Kontrolle und die Metastasenfreiheit sind vergleichbar mit den Literaturdaten. Deutlich niedriger als in den meisten anderen Studien ist hingegen das Gesamtüberleben und damit auch das lokoregionär rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben. Die Nebenwirkungen variieren stark je nach Tumorentität, jedoch zeigte sich insgesamt gesehen immer das gleiche Muster, dass nämlich Mukositis, Dermatitis, Dysphagie und Xerostomie am häufigsten vorkommen.

Eine Auswirkung auf die Nebenwirkungen hat die Höhe der Bestrahlungsdosis der geschonteren Parotis. Diese korreliert signifikant mit dem Ausmaß der Xerostomie sowie mit dem Auftreten

und dem Ausmaß der Dysphagie. Eine Parotisschonung hat also praktische Auswirkungen auf bestimmte Nebenwirkungen und damit auf die Lebensqualität der Patienten.

7 Literaturverzeichnis

- [1] RKI: Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausg. Robert Koch-Institut, Berlin, 2012, S.24.
- [2] Olsen J, Sabroe S, Ipsen J (1985) Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx. *J Epidemiol Community Health* 39(4):304-307.
- [3] Rothman K, Keller A (1972) The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 25(12):711-716.
- [4] Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P (2009) Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(2):541-550.
- [5] Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung CH, Ang KK (2012) Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 30(17):2102-2111.
- [6] Sato F, Oze I, Kawakita D, Yamamoto N, Ito H, Hosono S, Suzuki T, Kawase T, Furue H, Watanabe M, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Ueda M, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K (2011) Inverse association between toothbrushing and upper aerodigestive tract cancer risk in a Japanese population. *Head Neck* 33(11):1628-1637.
- [7] Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C (2009) Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol* 45(6):461-467.

- [8] Franceschi S, Muñoz N, Snijders PJF (2000) How strong and how wide is the link between HPV and oropharyngeal cancer? *The Lancet* 356(9233): 871-872.
- [9] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky DJ (2000) Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Natl Cancer Inst.* 92(9):709-720.
- [10] Dahlstrom KR, Adler-Storthz K, Etzel CJ, Liu Z, Dillon L, El-Naggar AK, Spitz MR, Schiller JT, Wei Q, Sturgis EM (2003) Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clin Cancer Res.* 9(7):2620-2626.
- [11] Ekburanawat W, Ekpanyaskul C, Brennan P, Kanka C, Tepsuwan K, Temiyastith S, Klinvimol T, Pongnikorn S, Sangrajrang S (2010) Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Thailand: results from a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 11(4):929-932.
- [12] Maruccia M, Onesti MG, Parisi P, Cigna E, Troccola A, Scuderi N (2012) Lip cancer: a 10-year retrospective epidemiological study. *Anticancer Res* 32(4):1543-1546.
- [13] Maier H, Gewelke U, Dietz A, Heller WD (1992) Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 107(4):577-582.
- [14] Olsen J, Sabroe S (1984) Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health* 38(2):117-121.
- [15] Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, Gao C, Li M, Jin Q (2013) Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 207(3):479-488.
- [16] Wittekind C, Bertolini J (2010) TNM-System 2010. *Onkologie* 16:175-180.

- [17] Sauer R: Strahlentherapie und Onkologie. 5. Aufl. Urban & Fischer, München, 2010, S. 30.
- [18] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch: TNM classification of malignant tumors. 7. Aufl. Blackwell, Oxford, 2009, pp. 22-57.
- [19] Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C (2010) Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. Pathologie 31(5):339-343.
- [20] <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/nuklearmedizin/home/fuer-aerzte/petct-pet-onkologie/kopf-hals-tumore.html> (Zugriff: 09.04.14)
- [21] Knecht R (2009) Strahlen-, Chemo- und Targettherapie von Kopf-Hals-Karzinomen. HNO 57(5):436-445.
- [22] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350(19):1945-1952.
- [23] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349(22):2091-2098.
- [24] Laban S, Zielinski V, Busch CJ, Münscher A, Schafhausen P, Tribius S, Knecht R (2012) Die wichtigsten Studienergebnisse der primären Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Highlights vom ASCO-Meeting 2012. HNO 60(11):962-7.
- [25] Pignon JP, LeMaitre A, Maillard E et al (2009) Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17 346 patients. Radiother Oncol 92:4-14.

- [26] dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC (2012) Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* 86(8):1233-1250.
- [27] Schacht J, Talaska AE, Rybak LP (2012) Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken)* 295(11):1837-1850.
- [28] Laban S, Wang C J, Knecht R, Tribius S, Münscher A (2012) Neue Aspekte der primären Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren : Highlights vom ASCO-Kongress 2011. *HNO* 60:393-397.
- [29] Sauer R: *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Aufl. Urban & Fischer, München, 2010, S. 214-215.
- [30] Tsien KC (1955) The application of automatic computing machines to radiation treatment planning. *Br J Radiol* 28(332):432-439.
- [31] Holmes WF (1970) External beam treatment-planning with the programmed console. *Radiology* 94(2):391-400.
- [32] Bentley RE, Milan J (1971) An interactive digital computer system for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 44(527):826-833.
- [33] Chen AM, Daly ME, Bucci MK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Weinberg V, Garcia J, Lee NY, Kaplan MJ, El-Sayed I, Eisele DW, Fu KK, Phillips TL (2007) Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(1):141-147.
- [34] Purdy JA (2007) From new frontiers to new standards of practice: advances in radiotherapy planning and delivery. *Front Radiat Ther Oncol* 40:18-39.
- [35] Webb S, Oldham M (1996) A method to study the characteristics of 3D dose distributions created by superposition of many intensity-modulated beams delivered via a slit aperture with multiple absorbing vanes. *Phys Med Biol* 41(10):2135-2153.

- [36] Mackie TR (1999) Radiation therapy treatment optimization. *Semin Radiat Oncol* 9(1):1-118.
- [37] Mell LK, Roeske JC, Mundt AJ (2003) A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. *Cancer* 98(1):204-211.
- [38] Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR (2006) Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 24(17):2618-2623.
- [39] Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ (2005) Intensity-modulated radiation therapy use in the U.S., 2004. *Cancer* 104(6):1296-1303.
- [40] Reiser M, Kuhn FP, Debus J: *Radiologie*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2011, S. 115.
- [41] Tribius S, Petersen C, Knecht R, Ihloff AS (2010) Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* 58:1168-1173.
- [42] Boyer AL, Butler EB, DiPetrillo TA, Engler MJ, Fraass B, Grant W, Ling CC, Low DA, Mackie TR, Mohan R, Purdy JA, Roach M, Rosenman JG, Verhey LJ, Wong JW, Cumberlin RL, Stone H, Palta JR (2001) Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(4):880-914.
- [43] Yu CX, Amies CJ, Svatos M (2008) Planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys* 35(12):5233-5241.
- [44] Zhang G, Jiang Z, Shepard D, Earl M, Yu C (2005) Effect of beamlet step-size on IMRT plan quality. *Med Phys* 32(11):3448-3454.
- [45] Eisbruch A (2005) Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2(1):34-39.
- [46] Harari PM (2005) Promising new advances in head and neck radiotherapy. *Ann Oncol* 16 Suppl 6:vi13-vi19.

- [47] Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D (2007) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist* 12(5):555-564.
- [48] Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS (2007) Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 29(4):387-400.
- [49] Lee NY, Le QT (2008) New developments in radiation therapy for head and neck cancer: intensity-modulated radiation therapy and hypoxia targeting. *Semin Oncol* 35(3):236-250.
- [50] Sauer R: *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Aufl. Urban & Fischer, München, 2010, S. 142.
- [51] Eisbruch A (2007) Reducing xerostomia by IMRT: what may, and may not, be achieved. *J Clin Oncol* 25(31):4863-4864.
- [52] Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A (1994) Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28(4):847-856.
- [53] Balogh JM, Sutherland SE (1989) Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *J Otolaryngol* 18(5):245-250.
- [54] Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT (2007) Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 25(31):4873-4879.
- [55] Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A (2006) Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(2):445-453.

- [56] Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, Eisbruch A (2012) Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):1007-1014.
- [57] Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A (2008) Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2):373-382.
- [58] Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, Leemans CR, Langendijk JA (2005) Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiother Oncol* 77(2):164-171.
- [59] Suntharalingam M, Jaboin J, Taylor R, Wolf J, Bangalore M, Van Echo D, Ord R (2004) The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT). *Semin Oncol* 31(6 Suppl 18):2-7.
- [60] Amrein PC, Clark JR, Supko JG, Fabian RL, Wang CC, Colevas AD, Posner MR, Deschler DG, Rocco JW, Finkelstein DM, McIntyre JF (2005) Phase I trial and pharmacokinetics of escalating doses of paclitaxel and concurrent hyperfractionated radiotherapy with or without amifostine in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 104(7):1418-1427.
- [61] Kotz T, Costello R, Li Y, Posner MR (2004) Swallowing dysfunction after chemoradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 26(4):365-372.
- [62] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, Marsh R, Pameijer FA, Balm AJ (2004) 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* 60(5):1425-1439.

- [63] Eisbruch A, Kim HM, Feng FY, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Bradford CR, Prince ME, Moyer JS, Wolf GT, Chepeha DB, Ten Haken RK (2011) Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(3):e93-99.
- [64] Dietzsch S, Melzer R, Boehm A, Wolf U, Kortmann R, Fuchs M (2011) Schluckstörungen nach Kopf-Hals-Tumortherapie und die Möglichkeiten der IMRT. *Laryngo-Rhino-Otol* 90(11):657-662.
- [65] Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, Teguh D, Lyden T, Schmitz PI, Haxer M, Noever I, Chepeha DB, Heijmen BJ (2007) Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(2 Suppl):40-42.
- [66] Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Worden FP, Feng M, Moyer JS, Prince ME, Carey TE, Wolf GT, Bradford CR, Chepeha DB, Eisbruch A (2010) Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *J Clin Oncol* 28(16):2732-2738.
- [67] Rosenthal DI, Gunn GB, Mendoza TR et al (2011) Long-term symptom burden after radiation treatment for oropharynx cancer : a comparison of 3D and IMRT techniques. *ASCO Meeting Abstracts* 29:5519.
- [68] Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA (2000) Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer* 90(2):92-103.
- [69] Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, Li JG, Hinerman RW, Mendenhall WM (2008) Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(2):377-385.
- [70] Rusthoven KE, Raben D, Ballonoff A, Kane M, Song JI, Chen C (2008) Effect of radiation techniques in treatment of oropharynx cancer. *Laryngoscope* 118(4):635-639.

- [71] Beesley R, Rieger J, Compton S, Parliament M, Seikaly H, Wolfaardt J (2012) Comparison of tooth loss between intensity-modulated and conventional radiotherapy in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41(6):389-395.
- [72] Wenz F, Pütz M (2012) Current strategies in radiotherapy of head- and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 91 Suppl 1:S144-150.
- [73] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E; PARSPORT trial management group (2011) Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12(2):127-136.
- [74] Hall EJ, Wu CS (2003) Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56(1):83-88.
- [75] Döbrossy L (2005) Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 24(1):9-17.
- [76] Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA (2003) Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2):312-321.
- [77] Daly ME, Lieskovsky Y, Pawlicki T, Yau J, Pinto H, Kaplan M, Fee WE, Koong A, Goffinet DR, Xing L, Le QT (2007) Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 29(3):211-220.
- [78] Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, Worden FP, Urba S, Lin A, Schipper MJ, Wolf GT (2004) Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1):28-42.

- [79] Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, Skwarchuk M, Tan H, Nguyen T, Wacha J, Bayouth JE, Funk GF, Smith RB, Graham SM, Chang K, Hoffman HT (2005) Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(2):410-421.
- [80] Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, Carlson D, Stambuk H, Haque S, Shen R, Kraus D, Shah J, Pfister DG (2012) A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 118(20):5008-5014.
- [81] Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, Martel MK, Paulino A, Ship JA, Eisbruch A (2000) Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(5):1117-1126.
- [82] Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, Wu Q, Mohan R, Abayomi O, Buck D, Holdford D, Dawson K, Dinardo L, Reiter E (2004) Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(2):374-387.
- [83] Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, Akazawa P, Weinberg V, Fu KK (2002) Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(1):12-22.
- [84] Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, Leung SF, Zee B, Chan AT (2004) Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(5):1440-1450.
- [85] Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, Chua DT, Cheng AC, Wu PM, Au GK (2004) Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer* 101(7):1584-1593.

- [86] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ (2006) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(1):57-62.
- [87] Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, Bosch W, Morrison WH, Quivey J, Thorstad W, Jones C, Ang KK (2009) Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 27(22):3684-3690.
- [88] Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH, Spector GJ, Sessions DG (2004) Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1):43-50.
- [89] Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, Venkatraman ES, Kraus D, Shaha A, Shah JP, Pfister DG, Zelefsky MJ (2006) 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* 66(4):966-974.
- [90] Huang K, Xia P, Chuang C, Weinberg V, Glastonbury CM, Eisele DW, Lee NY, Yom SS, Phillips TL, Quivey JM (2008) Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Cancer* 113(3):497-507.
- [91] Garden AS, Morrison WH, Wong PF, Tung SS, Rosenthal DI, Dong L, Mason B, Perkins GH, Ang KK (2007) Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(2):438-444.
- [92] de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, Stambuk H, Pfister D, Kraus D, Shaha A, Shah J, Lee NY (2006) Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(2):363-373.

- [93] Lee NY, O'Meara W, Chan K, Della-Bianca C, Mechalakos JG, Zhung J, Wolden SL, Narayana A, Kraus D, Shah JP, Pfister DG (2007) Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(2):459-468.
- [94] Studer G, Lütolf UM, Davis JB, Glanzmann C (2006) IMRT in hypopharyngeal tumors. *Strahlenther Onkol* 182(6):331-335.
- [95] Studer G, Peponi E, Kloeck S, Dossenbach T, Huber G, Glanzmann C (2010) Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(5):1391-1396.
- [96] Duthoy W, Boterberg T, Claus F, Ost P, Vakaet L, Bral S, Duprez F, Van Landuyt M, Vermeersch H, De Neve W (2005) Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. *Cancer* 104(1):71-82.
- [97] Villeneuve H, Després P, Fortin B, Filion E, Donath D, Soulières D, Guertin L, Ayad T, Christopoulos A, Nguyen-Tan PF (2012) Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5):1866-1871.
- [98] Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D, Shaha A, Shah J, Pfister DG, Lee NY (2008) Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(4):1100-1107.
- [99] Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W (2008) Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(4):1158-1166.
- [100] Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, Glisson BS, Chao KS, Schwartz DL, Chronowski GM, El-Naggar AK, Garden AS (2010) Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(4):1005-1010.

- [101] Schöpfer S, Laban S, Gülden-zoph B, Münscher A, Knecht R, Kurzweg T (2012) Neue Therapieaspekte bei Rezidiv und Fernmetastase des Kopf- und Hals-Karzinoms: Highlights vom ASCO-Kongress 2012. HNO 60(11):957-961.
- [102] Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ (2001) Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(3):571-578.
- [103] Chao KS, Ozyigit G, Thorsdad WL (2003) Toxicity profile of intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma and potential role of amifostine. Semin Oncol 30(6 Suppl 18):101-108.
- [104] Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA (1999) Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45(3):577-587.
- [105] Hey J, Setz J, Gerlach R, Janich M, Hildebrandt G, Vordermark D, Gernhardt CR, Kuhnt T (2011) Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. Radiat Oncol 6:125.
- [106] McKaig RG, Baric RS, Olshan AF (1998) Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. Head Neck 20(3):250-265.
- [107] <http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/radonk/vmat/vmat.html> (Zugriff: 19.06.13)

8 Thesen

1. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren werden nach einem multimodalen Therapiekonzept behandelt, wobei die Strahlentherapie eine wichtige Rolle spielt.
2. Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren wird die IMRT heutzutage routinemäßig eingesetzt.
3. Die IMRT ermöglicht im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie eine individuell angepasste Dosisverteilung und –intensität. Dies führt zu einer Dosisescalation im Zielvolumengebiet und erlaubt eine Schonung von eng benachbarten Risikoorganen. Damit ist sie besonders geeignet für die Bestrahlung komplexer Volumina.
4. Während der Strahlentherapie kommt es bei vielen Patienten zu Nebenwirkungen, die die Lebensqualität mitunter beträchtlich vermindern. Zwei der häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sind Xerostomie und Dysphagie.
5. Frauen mit Kopf-Hals-Tumoren lebten signifikant länger als Männer mit derselben Erkrankung.
6. Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls war ein prognostisch signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben.
7. Das Gesamtüberleben wurde nicht signifikant beeinflusst durch die Parameter OP ja/nein, Neck dissection ja/nein, T-Stadium, UICC-Stadium, Chemotherapie ja/nein, Art der Chemotherapie, Dauer der Radiotherapie, Gesamtstrahlendosis oder Alter.
8. Bezüglich der lokoregionären Kontrolle und der Fernmetastasenfreiheit waren Daten aus Halle vergleichbar mit anderen vorliegenden Daten.
9. Das Gesamtüberleben, das lokoregionär rezidivfreie Überleben sowie das fernmetastasenfreie Überleben waren niedriger als in ähnlichen Studien.
10. Das Muster des Auftretens von Nebenwirkungen glich dem anderer Studien.
11. Die Strahlendosis, welche die stärker geschonte der beiden Parotiden erhielt, hatte einen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Xerostomie.
12. Ob eine Dysphagie auftrat oder nicht bzw. in welcher Ausprägung sie auftrat, wurde signifikant beeinflusst durch die Strahlendosis der stärker geschonten Parotis.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anne-Maria Heinisch, geb. Lindner
Anschrift: Fürstenwalder Str. 38
15234 Frankfurt (Oder)
Geburtsdatum: 06.06.1987
Geburtsort: Lutherstadt Wittenberg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

1993 – 1997 Grundschule Prettin
1997 – 1999 Sekundarschule Prettin
1999-2006 Gymnasium Jessen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
2006 – 2012 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg
Abschluss: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
ab 2013 Assistenzärztin für Geriatrie im Lutherstift Frankfurt (Oder)

Frankfurt (Oder), den 21.04.14

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet. Die den benutzten Werken und Websites wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Anne-Maria Heinisch

Frankfurt (Oder), den 21.04.14

11 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich noch keine andere Arbeit als Promotion an dieser oder einer anderen Medizinischen Fakultät eingereicht habe.

Anne-Maria Heinisch

Frankfurt (Oder), den 21.04.14

12 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Vordermark für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung (vor allem bei der statistischen Auswertung), seine Zeit und sein Interesse an dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Wolf für die unkomplizierte Arbeit im Archiv und ihre Bereitschaft, unauffindbare Akten zum Vorschein zu bringen.

Ich danke Andre Dusin für die Bereitstellung seiner reichhaltigen Computerkenntnisse und seine Hilfe bei allen technischen Belangen dieser Arbeit.

Jessica Hering danke ich für das mehrmalige Lesen dieser Arbeit und ihre vielen guten Verbesserungsvorschläge.

Das gilt ebenso für Alexandra Heppner.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Promotion nicht existieren würde. Vielen Dank für alles!

Bei all denen, die hier nicht namentlich genannt sind und mir geholfen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.