

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. M. Molls)

**Eine retrospektive Analyse:
Zervikale Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem
Primärtumor**

Eva Sibylle Rotzoll

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

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. Geinitz
2. Univ. - Prof. Dr. G. Multhoff

Die Dissertation wurde am 07.01.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung in die Thematik.....	1
1.2 Charakteristik zervikaler CUP Syndrome.....	4
1.2.1 Histologie.....	4
1.2.2 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen.....	5
1.2.3 Die TNM Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren	7
1.3 Diagnostisches Vorgehen.....	9
1.4 Therapeutisches Vorgehen.....	12
1.4.1 Neck dissection	13
1.4.2 Strahlentherapie.....	14
1.4.3 Chemotherapie.....	19
1.5 Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	20
1.6 Fragestellung der Arbeit.....	22
2. Patienten und Methoden.....	23
2.1 Auswahlkriterien und Gewinnung der Patientendaten.....	23
2.2 Beschreibung der Patientendaten.....	25
2.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	25
2.2.2 Risikofaktoren.....	27
2.2.3 Karnofsky-Index.....	27
2.2.4 Komorbiditäten.....	28
2.2.5 TNM- Verteilung und Grading.....	30
2.2.6 Tumorlokalisierung, -größe und -ausdehnung.....	30
2.3 Diagnostische Charakteristika.....	31
2.4 Therapeutische Charakteristika.....	31
2.4.1 Operative Therapie.....	31

Inhaltsverzeichnis

2.4.2 Strahlentherapie.....	31
2.4.3 Chemotherapie.....	33
2.5 Beschreibung zweier besonderer Patientengeschichten.....	34
2.6 Nebenwirkungen.....	35
2.7 Statistische Methoden.....	35
3. Ergebnisse.....	36
3.1 Gesamtüberleben.....	36
3.2 Rezidivfreies Überleben	37
3.3 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase.....	40
3.4 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Neck dissection und deren Resektionsstatus.....	41
3.5 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf Nodalstatus und Tonsillektomie.....	42
3.6 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf Involvierung der Lymphknotenmetastasen in Level IV und Level V.....	43
3.7 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf den Karnosky Index.....	43
3.8 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf eine begleitende Chemotherapie.....	44
3.9 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Bestrahlungsart.....	46
3.10 Tabellarische Zusammenfassung der Subgruppen für das Gesamtüberleben/OS und die Lokale Kontrolle/LC.....	48
3.11 Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Entdeckung des Primärtumors nach Therapieende.....	50
3.12 Analyse der Nebenwirkungen.....	50
4. Diskussion.....	52
4.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	52
4.2 Welche Therapie und in welchem Umfang? - Rolle der Neck dissection und der Bestrahlung.....	52
4.3 Rolle der Chemotherapie.....	56
4.4 Rolle potentiell prognostischer Faktoren.....	57
4.4.1 ECS – Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase.....	57

Inhaltsverzeichnis

4.4.2 Allgemeinzustand (Karnofsky Index).....	57
4.4.3 Neck dissection und Resektionsstatus.....	57
4.4.4 Nodalstatus.....	58
4.4.5 Lymphknotenlevel bzw. mögliche Lokalisation eines okkulten Primarius..	58
4.4.6 Rolle der Tonsillektomie.....	59
4.4.7 FDG-PET – PET als Standard Work-up?.....	60
4.5 Ausblick – Cut Down A Tree To Get An Apple? (Fragestellung nach Nieder et al. 2001).....	62
5. Zusammenfassung.....	63
Literaturverzeichnis.....	65
Publikation	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leveleinteilung der Halslymphknotenregionen nach Robbins.....	5
Abbildung 2: Altersverteilung.....	26
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung.....	26
Abbildung 4: Karnofsky Index Verteilung.....	28
Abbildung 5: Charlson Komorbiditäts Index.....	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Overall survival-OS).....	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezdivfreien Überlebens (RFS).....	39
Abbildung 8: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf ECS.....	40
Abbildung 9: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf den Resektionsstatus der Neck dissection.....	41
Abbildung 10: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf eine stattgefundene Neck dissection.....	42
Abbildung 11: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen (Level I - III vs. Involvierung von Level IV, V).....	43
Abbildung 12: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Karnofsky Index (80/90 vs. 60/70).....	44
Abbildung 13: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf Chemotherapie...	45
Abbildung 14: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Ausmaß des Bestrahlungsfeldes (UL-RT vs. COMP-RT).....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation und potenzieller Primärtumorsitz.....	6
Tabelle 2: Erläuterungen zur TNM Klassifikation.....	8
Tabelle 3: Abfolge der diagnostischen Maßnahmen.....	9
Tabelle 4: Einteilung des Schweregrads von onkologischen Nebenwirkungen	20
Tabelle 5: Karnofsky – Index (KI).....	27
Tabelle 6: Prätherapeutische Verteilung des Karnofsky-Indexes im eigenen Patientengut.....	27
Tabelle 7: TNM-Verteilung und Grading.....	30
Tabelle 8: Häufigkeiten und Verteilung der Einzeldosis.....	32
Tabelle 9: Häufigkeiten und Verteilung der 3D und 2D Planung.....	32
Tabelle 10: Häufigkeiten und Verteilung der Chemotherapieschemata.....	33
Tabelle 11: Gesamtüberleben in Prozent in Abhängigkeit der Monate nach Therapiebeginn.....	36
Tabelle 12: Beschreibung der Patienten mit Rezidiv.....	38
Tabelle 13: Prozentuale Häufigkeit einiger Risikofaktoren bezüglich der Chemotherapie.....	45
Tabelle 14: Prozentuale Häufigkeit einiger Risikofaktoren bezüglich der Bestrahlungsart.....	46
Tabelle 15: Zusammenfassung der Subanalysen.....	48
Tabelle 16: Lokalisationen von Primärtumoren nach Therapieende und Überleben	50
Tabelle 17: Nebenwirkungen der Strahlentherapie (Grad 1 - 4).....	51

Abkürzungsverzeichnis

CA	Karzinom, <i>Carcinoma</i>
COMP-RT	Comprehensive Radiotherapy
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Klinisches Zielvolumen, <i>Clinical Target Volume</i>
CTX	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
CR	Komplette Remission, <i>Complete Remission</i>
D _{min}	Minimaldosis
D _{max}	Maximaldosis
D ₀	Verschreibungsdosis
D _R	Referenzdosis
DRR	Digital rekonstruierte Radiografie
EBV	Epstein Barr Virus
ECS	Kapselüberschreitung, <i>extracapsularspread</i>
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
(FDG)-PET	Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography
5-FU	5- Fluoruracil
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD	International Classification of Diseases
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Karnofsky index
LC	Lokale Kontrolle/ <i>local control</i>
LENT SOMA	Late Effects of Normal Tissues Subjective, Objective, Management, and Analytic Categories
LINAC	Linearbeschleuniger, <i>Linear Accelerator</i>
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MLC	<i>Multi Leaf Collimator</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
ND	Neck dissection
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Risikoorgan, <i>Organ at Risk</i>
OS	Gesamtüberleben, <i>Overall Survival</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion, <i>Polymerase chain reaction</i>
PECA	Plattenepithelkarzinom
PT	Primärtumor

Abkürzungsverzeichnis

PTV	Planungs-Zielvolumen, <i>Planning Target Volume</i>
RFS	Rezidiv freies Überleben, <i>Rezidiv free survival</i>
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTX	Radiotherapie, <i>Radiotherapy</i>
SCC	Plattenepithelkarzinom, <i>Squamous cell carcinoma</i>
UL-RT	Unilateral Radiotherapy
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

CUP Syndrom steht für „*Cancer Of Unknown Primary Site*“ und wird als eigenes Krankheitsbild in der „*International Classification Of Diseases*“ aufgeführt (ICD C77.0 - sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses, s. auch *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*, ICD-10-GM Version 2014). Die korrekte deutsche Bezeichnung lautet „Metastasen bei unbekanntem Primärtumor“. Man spricht davon, wenn bei einem Patienten histologisch gesicherte Metastasen vorhanden sind, ohne dass es durch heutige klinische Untersuchungen gelingt, den dazugehörigen Primärtumor nachzuweisen und zu identifizieren.

Immer noch ist es unklar, mit welchem Aufwand und wie groß das Ausmaß der Suche nach einem Primärtumor sein sollte (Hossfeld et al., 2005). Die Analyse der Literatur bestätigt, dass das diagnostische und therapeutische Management dieser Krankheit noch nicht abschließend beurteilt werden kann (Hansen et al., 2001).

Trotz modernster diagnostischer Verfahren, vor allem in der Bildgebung (CT, MRT, PET), ist dieses Krankheitsbild eine große interdisziplinäre Herausforderung für die behandelnden Ärzte sowie deren Patienten (Hossfeld et al., 2005).

Im Nachfolgenden soll es im Speziellen um das zervikale CUP Syndrom gehen, das heißt um zervikale Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor.

Zur Prävalenz ist zu sagen, dass mit 2 - 9 % aller Kopf-Hals-Tumoren zervikale Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor, bzw. zervikales CUP Syndrom selten sind (Boscolo-Rizzo et al., 2007).

Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 56 Jahren (Pigorsch et al., 2009).

Den Primärtumor findet man bei weniger als 30 % aller CUP Syndrom Patienten während sie noch leben. Selbst bei Autopsien werden immer noch 5 - 20 % der Primärtumoren nicht gefunden (Fleckenstein, 2006).

Da 70 - 80 % der Patienten eine polytope, histologisch identische Metastasierung aufweisen, muss jedoch von einer Existenz eines Primärtumors ausgegangen werden.

1. Einleitung

Theorien hierfür sind z.B., dass der Primärtumor so mikroskopisch klein ist, dass er klinisch nicht detektierbar ist oder, dass er nach der Metastasierung spontan verschwindet (Abbruzzese et al., 1994, Varadhachary et al., 2004).

Bei zervikalem CUP Syndrom liegt die Detektionsrate von Primärtumoren ca. bei 20 % (Grau et al. 2000, Issing et al. 2003)

Mit 70 % ist der Primarius am häufigsten ein Tumor im HNO Bereich, vor allem bei Metastasen im oberen und mittleren Halsbereich (De Braud et al., 1993). Tief jugulär bzw. supraklavikulär gelegene Metastasen deuten jedoch eher auf einen Primärtumor im Bereich des Thorax (z.B. Lungen- oder Ösophaguskarzinome) hin (Jereczek-Fossa et al., 2004, Rube et al. 2009). Die betroffenen Lymphknoten in diesen Regionen werden als Erstsymptom oft als solitäre, indolente Verdickung vom Patienten bemerkt. In 25 % der Fälle sind sogar mehrere Regionen des Halses betroffen, 10% davon kontralateral und 15 % ipsilateral (Suen et al., 1996).

Differentialdiagnostisch ist bei einer Lymphknotenvergrößerung auch immer an eine benigne Lymphadenopathie oder an eine Metastase eines bereits bekannten Malignoms zu denken, dessen Lokalisation man kennt. Die Tumorentstehung aus aberriertem branchiogenen Gewebe, wie z.B. lateralen Halszysten, wird ebenfalls diskutiert (Budach et al., 2009, Dunst et al., 1998, Hossfeld et al., 2005, Suen et al. 1996), aber nur sehr selten als mögliche Perspektive zur Primärtumorsuche einbezogen, da es sich um absolute Raritäten handelt.

Man findet vor allem Plattenepithelkarzinome unterschiedlichen Differenzierungsgrades (Boscolo-Rizzo et al., 2007). Dies zeigt ebenfalls eine Tendenz für einen Ursprung der Primarius im Kopf-Hals- Bereich. Des Weiteren kann jedoch wesentlich seltener auch Adenokarzinomgewebe in den Lymphknotenmetastasen vorgefunden werden. Dies spricht eher für einen Primärtumor in den Speicheldrüsen oder bei Lokalisation unterhalb der Claviculae für einen Primarius im Thoraxbereich (Mendenhall et al., 2007).

Diagnostisch wird versucht, den Primärtumor zu finden, jedoch nicht um jeden Preis. Wichtig hierbei ist die Orientierung am wahrscheinlichen Sitz des Primärtumors sowie die Lokalisation und Histologie der Metastasen (Fleckenstein, 2006).

Trotz eines fehlenden Konsensus über das diagnostische Vorgehen, sind folgende Routineuntersuchungen generell akzeptiert:

Anamnese, körperliche sowie HNO- ärztliche Untersuchungen im Sinne von Spiegel- und

1. Einleitung

Lupenuntersuchungen werden als erstes durchgeführt. Im Anschluss sollte eine Lymphknotenbiopsie gemacht werden. Das weitere Vorgehen wird ähnlich eines diagnostischen Stufenplanes mittels Panendoskopie mit multiplen Biopsien der verdächtigen, aber auch der unverdächtigen Regionen in Kombination mit operativen Eingriffen unterschiedlicher Radikalität zur Histologiegewinnung und Aufarbeitung eingeleitet. Parallel hierzu erfolgt die Diagnostik mit bildgebenden Verfahren: Sonografie, CT oder MRT des Halses sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax (siehe auch *Tabelle 3: Abfolge der diagnostischen Maßnahmen*) (Rübe et al., 2009). Auch die PET hat in den letzten Jahren an Bedeutung hinzugewonnen. Dieses diagnostische Verfahren liefert einen zusätzlichen, therapeutisch relevanten Informationsgewinn von ca. 5 - 10 % (Pigorsch et al., 2009). Bei Metastasen im Kopf-Hals-Bereich kann die PET in bis zu 25 % der Fälle Hinweise auf den Primarius liefern (Nieder et al., 2001). Meistens dient sie jedoch dem Ausschluss weiterer Metastasen.

In vielen Zentren wird auch regelmäßig eine ein- oder beidseitige Tonsillektomie durchgeführt, wobei hierbei in bis zu 25 % der Primärtumoren gefunden werden können. Insbesondere bei einem Befall der subdigastrischen gefolgt von submandibulären und den mittleren jugulären Lymphknoten (Haas et al., 2002, Issing et al., 2003, Nieder et al., 2001).

In Bezug auf die Therapiemöglichkeiten setzt das zervikale CUP-Syndrom ein hohes Maß an interdisziplinärer Kooperation zwischen den Operateuren (HNO-Ärzte oder MKG-Chirurgen), den Pathologen, den Strahlentherapeuten, den internistischen Onkologen und den nachsorgenden Ärzten voraus, um ein akzeptables Therapieergebnis hinsichtlich der lokalen Kontrolle, der Nebenwirkungen und letztendlich auch des Überlebens zu erzielen. Die optimale Behandlungsstrategie für die Situation „*Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor*“ ist nach wie vor nicht geklärt. Die Behandlungskonzepte sind sehr uneinheitlich. Immer wieder versuchte Abwägungen zwischen Unter- und Übertherapie bestimmten die historische Entwicklung der verschiedenen Strategien. Die Behandlungsempfehlungen reichen von alleiniger Operation bis zur Bestrahlung ausgedehnter Zielvolumina und Chemotherapie. Auch der Erhalt der Lebensqualität gewinnt immer mehr Bedeutung für den Behandlungserfolg (Nieder et al., 2001).

1.2 Charakteristik zervikaler CUP Syndrome

1.2.1 Histologie

Bei den Patienten findet sich beim histologischen Typ der zervikalen Lymphknotenmetastasen mit 65 - 76 % meistens ein Plattenepithelkarzinom. An zweiter Stelle stehen mit 22 % die undifferenzierten und an dritter die Adenokarzinome (13 %) (Boscolo-Rizzo et al., 2007).

Plattenepithelcarcinome („*Squamous cell carcinoma* - SCC of unknown primary site“)

Langjähriger Alkohol- und Nikotinabusus gelten als die größten Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich und stellen dort auch den häufigsten histologischen Typ dar (Sankaranarayanan et al., 1998). Diese malignen epithelialen Tumoren gehen von Haut oder Schleimhäuten aus und sind charakterisiert durch eine unterschiedliche Tendenz zur Bildung von Verhornungen und Interzellularbrücken.

Untergruppen des PECA sind verrucöses PECA (früher: „Ackermann-Tumor“), Spindelzell CA (sarkomatoides PECA) sowie lymphoepitheliales PECA (undifferenziertes Karzinom) und basaloides PECA (Ihrler et al., 2009, Riede et al., 2004). Das verrucöse PECA gilt als hoch differenziertes Karzinom, während die übrigen zu den gering differenzierten gezählt werden (Ihrler et al., 2009). Das lymphoepitheliale PECA, früher auch unter dem Namen *Schmincke Regaud* oder Transitionialzell CA bekannt, ist besonders häufig mit EBV assoziiert und findet sich vor allem bei Nasopharynx CA. Es zeichnet sich durch eine hohe Strahlensensibilität aus (Bönninghaus et al., 2007).

Grading

Das Plattenepithel CA kann je nach der Ausprägung seiner Differenzierung anhand verschiedener Grade eingeteilt werden (O'Sullivan, 2010).

Gx: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1: Gut differenziert

G2: Mäßig differenziert

G3: Schlecht differenziert

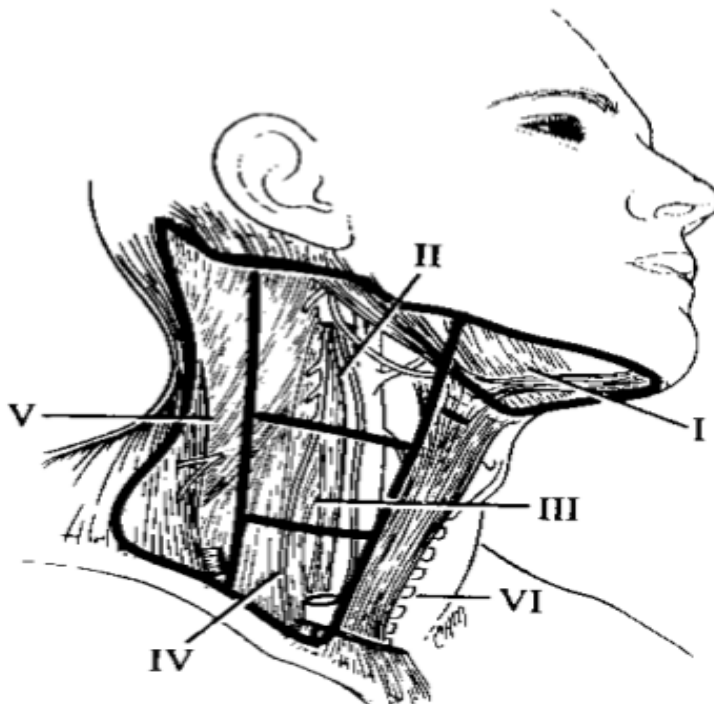
G4: Undifferenziert

1. Einleitung

1.2.2 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Seit 1991 verwendet man, beruhend auf der Einteilung nach *Robbins*, die Terminologie der *American Academy of Otolaryngoscopy, Head and Neck Surgery*, um die Lymphknotenstationen zu klassifizieren. Diese unterteilt die tiefen Lymphknotenstationen am Hals in sechs Regionen (s. *Abbildung 1*), so genannte Level (*Robbins et al.*, 1991).

Abbildung 1: Leveleinteilung der Halslymphknotenregionen nach Robbins



Level I – submentale und submandibuläre Lymphknoten

Level II – obere juguläre Lymphknoten

Level III – mittlere juguläre Gruppe

Level IV – untere juguläre Gruppe

Level V – hinteres Halsdreieck

Level VI – vorderes Halsdreieck

Quelle: Robbins et al., 1991

Die exakte Lokalisation der Lymphknotenmetastasen kann weitere Hinweise auf den möglichen Sitz eines okkulten Primärtumors geben (s. *Tabelle 1*).

1. Einleitung

Von Bedeutung ist die genaue Zuordnung der befallenen Lymphknoten zu den verschiedenen Leveln auch deshalb, weil sich bei isoliertem Befall die Ausdehnung des Zielvolumens der Strahlentherapie an der wahrscheinlichen Lage des okkulten Primärtumors orientiert.

Ist zum Beispiel ein submentaler Lymphknoten betroffen, ist es unwahrscheinlich, dass der Primärtumor im Bereich des Nasopharynx zu finden ist und das Zielvolumen kann sich auf Mundboden und Zunge sowie Oropharynx beschränken; hierdurch können große Anteile des Pharynx ausgespart werden und die Betsrahlung geht mit einer deutlich geringeren Toxizität einher (Rübe et al. 2009).

Obere und mittlere Halslymphknotenadenopathie sind oft assoziiert mit einem Tumor im Kopf-Hals Bereich. Am häufigsten sind dabei Level II und III betroffen. Sind Level II oder III befallen, ist der Primarius meist ein Tonsillen-, Zungengrund- oder seltener ein Nasopharynxkarzinom. Bei Befall von Level IV - V liegt meist ein Hypopharynx-, Ösophagus- oder Bronchialkarzinom vor (Jereczek-Fossa et al., 2004).

Tabelle 1: Lokalisation und potenzieller Primärtumorsitz

Befallenes LK Level	Potenzieller Sitz des Primärtumors
präaurikulär	Haut, Parotis
Level I: submental	Nase, Lippe, Zunge, vorderer Mundboden
Level I: submandibulär	Lippe, Zunge, Mundboden, Nasennebenhöhlen, Tränensack
Level II: kranijugulär	Nasopharynx, Oropharynx, Tränendrüse
Level III: subdigastrisch	Dorsale Mundhöhle, Tonsillen, weicher Gaumen, Zungengrund, oberer Hypopharynx
Level III: mediojugulär	Zungenkörper, Larynx, Hypopharynx, Schilddrüse
Level IV: tief jugulär	Larynx, Hypopharynx, zervikaler Ösophagus
supraklavikulär	Schilddrüse, Lunge, Ösophagus

Quelle: Rübe et al., 2009, modifiziert nach Million et al., 1994; Wang et al., 1997

1. Einleitung

1.2.3 Die TNM Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren

Diese Klassifikation gibt es mittlerweile für viele Krebsarten und wurde zwischen 1943 und 1952 von *Pierre Denoix* entwickelt. Seit 1950 wird sie von der *Union internationale contre le cancer (UICC)* weiterentwickelt und weitergeführt (O'Sullivan , 2010).

Für Kopf-Hals-Tumoren bzw. für das cervicale CUP Syndrom wird sie wie, *Tabelle 2* zeigt, folgendermaßen definiert:

1. Einleitung

Tabelle 2: Erläuterungen zur TNM Klassifikation

T steht für Primärtumor

„**c**“ als Präfix: klinisches Stadium

„**p**“ als Präfix: pathologisches (histologisch gesichertes) Stadium

Tx	Primärtumor ist unbekannt
-----------	---------------------------

N bezeichnet den Nodalstatus

Nx	Lymphknoten sind nicht beurteilbar
NO	Es liegen keine LKM vor
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung.
N2	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, oder in bilateralen oder contralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
N2c	Metastasen in bilateralen oder contralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.

M steht für Fernmetastasen

Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen ist nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

R ist der Residualtumor nach Operation

Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Quelle: O'Sullivan, 2010

1.3 Diagnostisches Vorgehen

Tabelle 3 zeigt die Abfolge der diagnostischen Maßnahmen.

Tabelle 3: Abfolge der diagnostischen Maßnahmen

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung einschließlich Spiegeluntersuchung, Inspektion und Palpation des Halses und der gesamten peripheren Lymphknotenstationen
- Lymphknotenbiopsie
- Panendoskopie mit multiplen systematischen Biopsien
- Tonsillektomie, ggf. superfizielle Laserresektion des Zungengrundes
- Sonografie des Halses
- CT oder MRT Kopf-Hals mit KM
- FDG-PET bzw. PET-CT
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Quelle: Rube et al., 2009

HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung sowie Panendoskopie mit multiplen Biopsien

Die Panendoskopie wird von vielen Autoren zur Standarddiagnostik empfohlen. Sie beinhaltet die direkte Laryngoskopie, eine starre oder flexible Ösophago- und Bronchoskopie sowie eine Inspektion des gesamten Pharynx und der Mundhöhle.

Dabei werden systematische Biopsien aus dem Nasopharynx (Kürettage), dem Zungengrund (ggf. über Laserresektion) und dem Hypopharynx im Bereich des Sinus piriformis und der Postkrikoidregion entnommen. Des Weiteren können aus verdächtig erscheinenden Schleimhautstellen gezielte Proben durchgeführt werden (Haas et al., 2002, Mendenhall et al., 2001).

Eine wissenschaftliche Studie konnte bei 10 von 18 Patienten (55 %) zeigen, dass die genetischen Alterationen in den histologisch benignen Biopsien die gleiche waren wie in den Halslymphknotenmetastasen. Drei dieser Patienten entwickelten anschließend einen primären Kopf-Hals-Tumor an der Stelle, an der die genetischen Alterationen gefunden wurden (Califano et al., 1999). In der Klinik wird dies nicht routinemäßig durchgeführt.

1. Einleitung

Tonsillektomie

Viele Autoren befürworten zusätzlich zur Panendoskopie eine ipsilaterale Tonsillektomie durchzuführen. Dies führt in bis zu 25 % zur Entdeckung eines inapparenten Primärtumors (Lapeyre et al., 1997, Randall et al., 2000), da die Tonsillen neben dem Nasopharynx und dem Zungengrund der häufigste Sitz eines Primärtumors bei cervicalem CUP Syndrom sind und die sehr kleine Tumoren in den tiefen Krypten der Tonsillen leicht übersehen werden können. Dies insbesondere, wenn nur ein Lymphknoten aus der subdigastrischen, mittleren jugulokarotidischen oder submandibulären Region befallen ist oder eine beidseitige subdigastrische Adenopathie vorliegt (Lapeyre et al., 1997, Randall et al., 2000, Varadhachary et al., 2004). Ein Vorteil ein primäres okkultes Tonsillenkarzinom zu finden, ist die Möglichkeit das Zielvolumen einzuschränken und damit die Bestrahlung des Larynx und Teilen der Mundhöhle zu vermeiden (Lapeyre et al., 1997).

Bildgebung: Sonografie, CT, MRT, PET

Die B-Bild Sonografie gehört heute zu den routinemäßigen nicht invasiven Standarduntersuchungen. Da sie aber von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist, ist ein objektives Lymphknotenstaging nur beschränkt möglich. Deswegen wird ein CT oder MRT des Halses meist zur genauen Ausdehnung der Lymphknotenmetastasen bzw. des Tumors herangezogen. Vorteilhaft ist, dass man Dank der Farbduplexfunktion eine Aussage über die Vaskularisation der Lymphknoten machen kann. Von Nachteil ist jedoch, dass tief zervikale und retropharyngeale Lymphknoten nicht mit dieser Methode beurteilbar sind.

Für ein CT Bild ist eine intravenöse Kontrastmittelinjektion notwendig, um eine gute Darstellung der LKM und eines möglichen Primarius zu erreichen, da diese ein KM Enhancement zeigen. Heute wird meistens ein CT im Spiralbildmodus benutzt.

Ein MRT Bild hat den Vorteil, dass die Weichteile kontrastreicher dargestellt werden können und wird deswegen oft noch hinzugezogen. Vitales Tumorgewebe kann hier besser von nekrotischen Komponenten differenziert werden.

Steht ein Positronenemissionstomograf zu Verfügung, kann mit diesem Verfahren, das im Allgemeinen Fluordesoxyglucose (FDG) nutzt, metabolische Aktivität auch von kleinen Herden dargestellt werden, die man im CT nicht erkennen könnte. Da maligne Tumoren im Vergleich zu normalen Gewebe meist eine gesteigerte Glykolyse haben und vermehrt

1. Einleitung

Glukosetransporter exprimieren, nehmen sie vermehrt FDG in die Zellen auf, sodass man Primär- und Zweittumoren sowie Metastasen darstellen kann. Von Nachteil bei dieser Methode ist die schwierige Differenzierung zwischen Tumorgewebe und einer Entzündung (Lutz et al., 2009).

Einige Studien haben sich mit der Rolle der PET bei cervicalen Lymphknotenmetastasen beschäftigt (Fogarty et al., 2003, Hanasono et al., 1999, Johansen et al., 2002, Miller et al., 2005, Rusthoven et al., 2004, Safa et al., 1999). Eine Metaanalyse von 16 Studien, die insgesamt 302 Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumoren betrachtete, unterstrich die Rolle der PET in den diagnostischen Verfahren: Für die Detektion von Primärtumoren konnte eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 75 % gezeigt werden. In 27 % führte eine PET Untersuchung auch zur Entdeckung bisher noch unerkannter Metastasen (Rusthoven et al., 2004). In aktuellen Publikationen konnte die PET in 5 - 25 % der Fälle den Primärtumor entdecken. Dennoch ist die Rolle der PET noch nicht definitiv geklärt. Da es sich auch um ein sehr kostenintensives Verfahren handelt und die PET nur begrenzt zur Verfügung steht, gehört dies noch nicht zur Routinediagnostik (Lutz et al., 2009, Nieder et al., 2001).

Weitere bildgebende Verfahren

Zu den bildgebenden Verfahren gehört standardmäßig ein Röntgen Thorax in zwei Ebenen, um einen Primärtumor oder Metastasen in der Lunge auszuschließen (Rübe et al., 2009). Des Weiteren können auch eine sonografische Untersuchung des Abdomen sowie u.U. eine Skelettszintigrafie durchgeführt werden, die dem Nachweis von eventuell vorhandenen Knochenfermetastasen dient. Sie wird mit ^{99m}Tc Technetium Diphosphonatverbindungen als Teil- oder Ganzkörperskelettszintigrafie durchgeführt. Mit ihr kann eine Erhöhung des Knochenumsatzes nachgewiesen werden. Diesen findet man bei Entzündungen und Malignomen. Eine Differenzierung ist oft sehr schwierig oder nicht möglich. Aber auch bei Traumen oder degenerativen Veränderungen können falsch positive Ergebnisse vorkommen. Eine lokale Knocheninvasion durch einen Tumor wird jedoch mit hoher Sensitivität schon im Frühstadium nachgewiesen (Lutz et al., 2009).

1. Einleitung

Virusnachweis durch PCR

Unter den Kopf-Hals-Tumoren ist das Nasopharynx Carcinom das einzige, das mit dem Epstein-Barrvirus assoziiert ist. Findet man EBV in den Halslymphknotenmetastasen vermutet man dementsprechend den Primärtumor im Nasopharynx (Feinemesser et al., 1992, Lee et al., 2000, Nakao et al., 2003).

Auch ein HPV-16 Nachweis kann Hinweise auf einen Primärtumor im Oropharynx geben (Begum et al., 2003, Begum et al. 2007). In einem Fall wurde bei einer supraklavikulären Lymphknotenmetastase durch dieses Verfahren sogar ein occultes Cervix Carcinom diagnostiziert (Kuemper et al., 2009).

Tumormarker

Die Bestimmung von Tumormarkern erbringt in der Regel keine wegweisenden Zusatzinformationen und kann unterbleiben (Hossfeld et al., 2005, Rube et al., 2009).

1.4 Therapeutisches Vorgehen

Kann der Primärtumor nicht identifiziert werden, werden Patienten mit SCC bei unbekanntem Primärtumor in Anlehnung an die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-SCCs behandelt, da es noch kein standardisiertes Therapieschema für zervikales CUP Syndrom gibt. Bisher gab es erst eine durch die EORTC geförderte randomisierte prospektive Studie, die leider aufgrund zu weniger Patienten gescheitert ist (Ligey et al., 2009).

Typischerweise operiert man die Patienten zuerst mit einer Neck dissection und bestrahlt dann den Hals, sowohl einseitig als auch beidseitig mit oder ohne Einschluss der pharyngealen Achse. Hierüber gibt es jedoch erhebliche Kontroversen. Sowohl die alleinige Neck dissection als auch die alleinige Bestrahlung und die Bestrahlungsart sind immer noch sehr umstritten. Das Argument für einseitige Bestrahlung ist, dass die Patienten die Behandlung besser vertragen, da man die komplette kontralaterale Halsseite und große Teile der Mucosa aus dem Bestrahlungsfeld aussparen kann. Auch haben diese Patienten in einigen Studien die gleichen Überlebensraten wie Patienten, die beidseitig bestrahlt wurden (Glymne-Jones et al., 1990, Weir et al., 1995). Für die beidseitige Bestrahlung und große, die Mucosa einschließende Felder spricht, einem möglichen unbehandelbarem Rezidiv vorzubeugen (Freeman et al., 1992, Harper et al.,

1. Einleitung

1990, Maulard et al., 1992, Reddy and Marks, 1997, Wang et al. 1990). Auch zu begleitenden Chemotherapien gibt es bisher noch keinen Konsens (De Braud et al., 1993, Kirschner et al., 1997).

Die therapeutischen Möglichkeiten sind:

1.4.1 Neck dissection

Die deutsche Übersetzung hierfür bedeutet „*Halspräparation*“. Es handelt sich hierbei um eine Operation, bei der alle Lymphknoten einer Halsseite oder bestimmter Level einschließlich des umgebenden Fett und Bindegewebes entfernt werden.

Indiziert ist dieses Verfahren bei Kopf-Hals-Tumoren mit gesicherten oder wahrscheinlichen LKM, bei cervicalen CUP Syndrom oder bei therapieresistenter Halslymphknotentuberkulose. Man unterscheidet zwischen kurativer und elektiver Neck dissection, wobei die kurative bei manifesten und die elektive bei nicht gesicherten, aber wahrscheinlichen LKM durchgeführt wird.

Man unterteilt sie nach der Radikalität des Eingriffes folgendermaßen (Bönninghaus et al., 2007, Suen et al., 1996, Werner et al., 2001):

1. Radikale Neck dissection

Hierbei entfernt man zusammen mit den Lymphknoten die V. jugularis interna, den M. sternocleidomastoideus sowie den N. accessorius und eventuell die A. carotis externa. Ist der Tumor in die A. carotis communis oder interna eingebrochen, muss präoperativ ein Stent implantiert werden oder ein Gefäßersatz durch Venenpatch gemacht werden, damit die Gefäßwand reserziert werden kann.

2. Funktionelle oder konservierende Neck dissection

Unter Erhalt von V. jugularis interna, N. accessorius und den Muskeln werden hier die Lymphknoten en bloc reserziert. Bei elektiver und bilateraler sowie nicht fixierten LKM ist dieses Verfahren indiziert.

3. Selektive oder modifizierte Neck dissection

Hier wird die Ausräumung auf definierte Level des Halses unter Erhalt einer oder mehrerer nicht lymphatischer Strukturen beschränkt und dient vor allem dem Staging bei klinisch

1. Einleitung

nicht nachweisbaren Metastasen.

In einzelnen Fällen kann eine alleinige Neck dissection oder auch nur eine alleinige Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden ohne eine nachfolgende Strahlentherapie. Dies ist vor allem bei einem einzigen befallenen Lymphknoten ohne Kapselüberschreitung möglich, also einem Stadium pN1 (Coster et al., 1992).

1.4.2 Strahlentherapie

Wie oben erwähnt haben Studien gezeigt, dass bei Patienten mit einem N1 Stadium, die Möglichkeit besteht, allein operativ adäquat zu behandeln und deswegen auf eine postoperative Bestrahlung verzichtet werden kann (Colletier et al., 1998, Coster et al., 1992).

Nach Fletcher et al. und Wang et al. wird die postoperative Bestrahlung aber immer empfohlen, wenn extranodale Ausbreitung vorliegt, mehrere Lymphknoten betroffen sind oder der Verdacht auf einen mikroskopischen Residualtumor besteht (Colletier et al., 1998, Fletcher et al., 1980, Wang et al., 1990).

Prinzipiell gibt es zwei therapeutische Strategien bei der Bestrahlung. Die sogenannte „comprehensive“ Bestrahlung (COMP-RT) umfasst die zervikalen Lymphabflusswege beidseits sowie den gesamten Pharynxschlauch. Eine weitere Möglichkeit ist die alleinige Bestrahlung des ipsilateralen Lymphabflussweges (Nieder et al., 2001, Rübe et al., 2009). Bei beidseitiger Neck dissection und nur geringen einseitigem Befall (pN1 - pN2a) kann die postoperative RTX auf den ipsilateralen zervikalen Lymphabfluss beschränkt werden. Liegt ein beidseitiger Befall vor oder wurde nur eine Seite operiert, sollte der gesamte zervikale Lymphabfluss bilateral und damit auch die pharyngeale Achse bestrahlt werden (Werner et al., 2001). Die postoperative RTX beginnt meistens innerhalb von 3 - 6 Wochen nach der Operation. Eine dänische Studie mit 352 Patienten fand heraus, dass nach alleiniger Neck dissection das Risiko für einen okkulten Primarius bei 54 % lag und nach Neck dissection plus Radiotherapie bei 15 %. Das relative Rezidivrisiko betrug nach einseitiger Halsbestrahlung im Vergleich zur bilateralen Bestrahlung des Lymphabflusses 1,9 (Grau et al., 2000).

Ein alleiniger Befall in den submandibulären oder submentalen sowie der mediojugulären oder tief jugulären Lymphknoten, macht einen Sitz des Primärtumors im Bereich des

1. Einleitung

Oropharynx und/oder Nasopharynx unwahrscheinlich, sodass die Begrenzung des Zielvolumens auf Mundboden oder Zunge oder die unteren Anteile des Pharynx zulässig ist (Wang, 1997). Bei allen anderen Befallsmustern bzw. Befall mehrerer Lymphknotenstationen wird die Strahlenbehandlung des gesamten Pharynxschlauches und des beidseits zervikalen Lymphknoten empfohlen (Rübe et al., 2009). Nicht sinnvoll ist der Einschluss des Larynx in das Bestrahlungsfeld, da dieser sehr selten Primärtumorregion ist und in diesem Bereich die zu erwartende Toxizität sehr hoch ist (Barker et al., 2005).

In einer Studie über Patienten mit zervikalem CUP Syndrom wurde das Outcome von 85 Patienten verglichen, wovon bei 26 Patienten nur die involvierten Lymphknoten bestrahlt wurden und bei den restlichen 59 neben den Lymphknotenmetastasen auch die potentiellen Primärtumorregion mitbestrahlt wurde. Obwohl es keinen Unterschied in der 5 Jahresüberlebensrate gab, wurde im weiteren Verlauf in der ersten Gruppe mehr Primärtumoren evident (6 zu 1) (Weir et al., 1995).

Bestrahlungstechnik und Dosierung

Allgemein orientiert sich die Bestrahlungstechnik an der postoperativen Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren.

Während einer Bestrahlung sind die Patienten folgendermaßen gelagert: Sie liegen in Rückenlage, die Arme sind seitlich am Körper ausgestreckt und die Schultern sollten möglichst fußwärts gezogen werden, damit seitlich eingestrahlte Felder nicht die Schultern durchstrahlen. Zur besseren Fixierung und Reproduzierbarkeit wird der Kopf durch eine Thermoplastmaske, die über das Kinn den Hals mit fixiert, gehalten (Fleckenstein, 2006). Dabei erfolgt die perkutane Bestrahlung in der Regel mittels Linearbeschleuniger (LINAC), der Photonenenergien zwischen 4 und 10 Megaelektronenvolt (MeV) erzeugt (Pigorsch et al., 2009).

„Ältere Techniken“

Am Simulator erfolgt die Festlegung der Feldgrenzen in den Röntgenaufnahmen anhand der Patientenanatomie. Dieser besitzt die gleiche Geometrie und meist auch den gleichen Lagerungstisch wie das Bestrahlungsgerät. Vergrößerte Lymphknoten sollten ggf. mit Draht oder röntgendichtem Material markiert werden und sicher vom Feld erfasst werden.

1. Einleitung

(Fleckenstein, 2006, Stuschke et al., 2009).

Konventionelle Bestrahlung bei zervikalem CUP Syndrom

In CT geplanter konformaler 3D Technik werden Nasopharynx, Oropharynx und ggf. Teile des Hypopharynx bei beidseitiger Bestrahlung in das Strahlenfeld eingeschlossen. Der Hypopharynx kann bei Befall von Level III oder IV in die lateralen Gegenfelder eingeschlossen werden. Aufgrund der Toxizitätserhöhung durch diese Felder unter Einschluss der Larynx ist die Indikation zur tiefen Feldteilung jedoch sehr streng zu stellen (Erkal, 2001). Mit Ausnahme des Befalls von submandibulären Lymphknoten ist ein Einschluss der Mundhöhle in das Bestrahlungsfeld nicht indiziert.

Über laterale Gegenfelder erfolgt die Behandlung in Standardtechnik mit einem Linearbeschleuniger. Ab einer Dosis von 36 - 40 Gy muss das Zervikalmark ausgeblockt werden. Dazu erfolgt eine Feldteilung. Im dorsalen Anteil wird eine Aufsättigung mit Elektronen einer individuell adaptierten Energie vorgenommen. Der kaudale Anteil der zervikalen Lymphabflussgebiete wird über ein ventrales Halsfeld mit individuell berechnetem Rückenmarkssteg und Larynxblock bestrahlt.

54 - 64 Gy ist die empfohlene Dosis für den Bereich der ehemals befallenen Lymphknoten und den vermutlichen Sitz des Primärtumors. Im adjuvanten Bereich liegt die Dosis bei 45-50 Gy. Kleinvolumige Boostbestrahlungen von 66 - 70 Gy können in besonderen Risikosituationen (marginale Resektion, R1 Resektion, ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa, extrakapsuläres Wachstum) sinnvoll sein. Mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2 Gy einmal pro Tag erfolgt die Fraktionierung konventionell (Rübe et al., 2009).

Akzellerte bzw. hyperfraktionierte Bestrahlung oder simultane CTX sind bei ungünstigen Risikofaktoren wie Kapseldurchbruch oder ausgedehntem Lymphknotenbefall in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes des Patienten in Erwägung zu ziehen (Fleckenstein, 2006).

„Neuere Techniken“

Virtuelle Simulation

Die virtuelle Simulation ist ein reines Software Modul, das auf der Basis eines CT Datensatzes und oft auch mithilfe von Bildfusionen (MRT, PET) dreidimensionale Simulationsbilder in Form einer digital rekonstruierten Radiografie (DRR) erstellt. Die DRR

1. Einleitung

beinhaltet neben den Bildern auch die Blockform bzw. die Lamellenposition des Kollimators. Im Gegensatz zur konventionllen Simulation enthält sie keine systematischen geometrischen Fehler und nach erfolgtem CT kann der Simulationsvorgang unabhängig vom Patienten durchgeführt werden (Stuschke et al., 2009).

Zielvolumenkonzepte (nach Richter et al., 2009)

In den (3D) Bilddatensätzen können Zielvolumina und Risikoorgane konturiert werden. Das Tumolvolumen wird in den ICRU Reports (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) in dem Begriff *Gross Tumor Volume* (GTV) wiedergegeben und ist ein onkologisches Volumen, das auch befallene Lymphknoten einschließt und dessen Ausdehnung von der Untersuchungsmethode (z.B. CT vs. MRT) abhängig ist. Das klinische Zielvolumen (*Clinical Target Volume*, CTV) bezeichnet das Volumen, in dem ein bestimmtes radioonkologisches Ziel erreicht werden soll. Das Planungs – Zielvolumen (*Planning Target Volume*; PTV) enthält das CTV und kann normale anatomische Grenzen überschreiten. Gewebe, die im PTV enthalten sind, können weniger als die geplante Dosis enthalten, zumindest nahe der Grenze. Das behandelte Volumen (*Treated Volume*) wird von einer Isodosenfläche begrenzt, deren Energiedosis ausreicht, das therapeutische Ziel zu erreichen. Ein Rezidiv im behandelten Volumen, jedoch außerhalb des PTV, ist ein „infield“ rezidiv und somit Folge einer zu niedrigen Dosis und nicht als Randrezidiv als Resultat eines inadäquaten Volumens zu bezeichnen.

Neben der Zielvolumenabgrenzung muss man auch sogenannte Risikobereiche im Normalgewebe innerhalb des bestrahlten Volumens beachten. Hier darf eine vorgegebene Toleranzdosis nicht überschritten werden. Eines der wichtigsten Risikoorgane (*Organ at Risk*: OR) im Kopf-Halsbereich ist das Rückenmark.

Dosisspezifikationen (nach Richter et al., 2009)

Mindestanforderungen an Dosisangaben sind:

- die Referenzdosis D_R
- die Minimaldosis im Zielvolumen (PTV) D_{min}
- die Maximaldosis im Zielvolumen (PTV) D_{max}
- die Dosis im Risikobereich (falls relevant)
- Dosisspitzen (falls relevant).

1. Einleitung

Die Referenzdosis D_R ist die als repräsentativ angesehene Energiedosis für die physikalische Dosisverteilung im klinischen Zielvolumen. Die Referenzdosis je Fraktion bezeichnet man als Einzel-Referenzdosis und die Referenzdosis, die bei einer Strahlenbehandlung insgesamt erreicht wurde, als Gesamt-Referenzdosis.

Die Referenzdosis wird in einem Referenz-Dosispunkt angegeben. Die Lage des Referenz-Dosispunktes sollte so gewählt werden, dass er eindeutig definiert werden kann und eine einfache Überprüfung der Referenzdosis im Rahmen der Qualitätssicherung computerberechneter Bestrahlungspläne möglich ist. Bei der Angabe relativer Dosiswerte, z.B. in Form von Isodosen, wird die Dosis am Referenz-Dosispunkt gleich 100% gesetzt. Im ICRU Report 50 wird die Referenzdosis als ICRU *Reference Dose* bezeichnet. Der ICRU Report 50 enthält Angaben zur Dosisvariation (Homogenität) im Planungs-Zielvolumen (PTV). Danach wird empfohlen, dass in diesem Volumen die Minimaldosis nicht kleiner als 95% und die Maximaldosis nicht größer als 107% der Referenzdosis ist (Schlegel et al., 2009). Dies ist in der Praxis nicht immer umsetzbar, was besonders bei einer 3D-Planung zutrifft. Im ICRU – Report 62, der als Erweiterung der ICRU – 50 Reports gilt, wird diese Zielstellung nicht mehr wiederholt. Die Mindestangaben sind neben der maximalen D_{max} und minimalen Dosis D_{min} die Dosis am ICRU Referenzpunkt D_R in der Form

$D_R (D_{min}, D_{max})$ anzugeben.

Außerdem sollten laut ICRU Report 50 im Bestrahlungsplan Angaben zu den Volumina gemacht werden (PTV; *Treated Volume*) sowie Anteile des Planungszielvolumens, die mit einer Dosis $> D_0$ (Verschreibungsdosis) bestrahlt werden. Auch sollte die maximale Dosis im Bereich der Risikostrukturen genannt werden.

Protokollierungsstufen (nach Richter et al., 2009)

Dosismonitorvorwahl sowie die Bestrahlungszeit werden anhand von Protokollierungsstufen ermittelt. Die niedrigsten Anforderungen stellt die *Protokollierungsstufe 1*, welche die Angaben in der Regel aus Tabellen, einem einfach PC Programm oder Muster - Isodosenplänen liefert. Für einfache Bestrahlungstechniken wie z.B. Einzelfeldbestrahlung oder gleich gewichtete Gegenfelder kann dies ausreichend sein.

Die *Stufe 2* berechnet mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems die Dosisangaben

1. Einleitung

aus physikalischen Dosisverteilungen, unter Verwendung von 2 D Algorithmen und unter Berücksichtigung von Gewebehomogenitäten.

Die höchsten Anforderungen stellt *Protokollierungsstufe 3* dar, welche die Dosisangaben aus der physikalischen Dosisverteilung unter Verwendung von 3 D Algorithmen berechnet. Das Planungssystem gestattet beliebige Feldanordnungen sowie die Berechnung von Dosis-Volumen-Histogrammen.

Weiterentwicklungen zur besseren Umsetzung der Zielvolumina: Multileaf Kollimatoren, IMRT, RapidArc

Durch den Einsatz verschiedener Kollimatoren am Linearbeschleuniger, Individuellblenden (Blöcke) sowie Mikro-Multileaf-Kollimatoren kann die Bestrahlung individuell an die Tumorformen angepasst werden. Insbesondere der Multileaf Kollimator, der aus vielen schmalen Bleilammellen besteht und sich im Kopf des Linearbeschleunigers befindet, ermöglicht eine genaue anatomische Anpassung an den Tumor bzw. das Zielvolumen. Eine Vielzahl von Einstrahlungsrichtungen und diese Zusatzkollimatoren führen zu einem steilen Dosisabfall am Rand des Planungs-Zielvolumen.

Die fluenzmodulierte Strahlentherapie (engl. *Intensity modulated radiotherapy*, IMRT), welche Lamellenblenden (*multileaf collimator*, MLC) und tendenziell auch mehr Felder pro Einstrahlrichtung nutzt, präsentiert die konsequente Ausnutzung der physikalischen und technischen Möglichkeiten moderner Linearbeschleuniger. Dadurch kommt es zu einer effizienteren und gleichzeitig schonenderen Behandlung durch patientenspezifischere Gestaltung der Dosisverteilung sowie die selektive Schonung von empfindlichen Strukturen („*conformal avoidance*“) (Alber et al., 2009). Eine Weiterentwicklung der IMRT Technik stellt der sogenannte *Rapid Arc* dar. Diese Technik ermöglicht dem Therapiegerät eine 360 ° Rotation um den Patienten, so dass das Bestrahlungsfeld und die applizierte Dosis sich ständig der Form und der Position des Tumorzielvolumens anpassen.

1.4.3 Chemotherapie

Auch die Rolle der Chemotherapie ist noch nicht eindeutig geklärt (De Braud et al., 1993). Kombinierte Radiochemotherapie kann die Behandlungsergebnisse von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren verbessern (Wendt et al., 1998). De Braud et al., 1993 konnten für das cervicale CUP Syndrom ein verbessertes Überleben bei zusätzlicher

1. Einleitung

Chemotherapie zeigen, während hingegen Kirschner et al. 1997 keinen Vorteil durch zusätzliche Chemotherapie finden konnte.

1.5 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Grundsätzlich wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden: Bis zum 90. Tag nach Therapie spricht man von akuten, ab dem 91. Tag von chronischen Nebenwirkungen (Perez und Brady 2007, zitiert in Seegenschmiedt, 2009).

Die verschiedenen Klassifikationen zur Beurteilung von Nebenwirkungen umfassen jeweils, abgestuft nach Schweregraden, organspezifische Merkmale der Nebenwirkung(en) (s. *Tabelle 4*).

Tabelle 4: Einteilung des Schweregrads von onkologischen Nebenwirkungen

„0“	„keine“
„1“	„gering/ leicht“
„2“	„mäßi9ig/ deutlich“
„3“	„stark/ ausgeprägt“
„4“	„lebensbedrohlich“
„5“	„letal“

Quelle: Seegenschmiedt, 2009

Weltweit existieren verschiedene Einteilungsmöglichkeiten wie die der WHO, ausgerichtet auf chemotherapiebedingte Nebenwirkungen, oder der *RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)* und *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)*, beide ausgerichtet auf strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen. Die sich teilweise bereits überschneidenden Klassifikationen wurden schließlich 1988 vom NCI (National Cancer Institute) zur sog. *CTC-Systematik (Common Toxicity Criteria)* vorerst in englischer Sprache ausgebaut.

Die CTC Kriterien wurden 1998 dann zu den *CTCAE Kriterien (Common Toxicity Centre, Adverse Events, AE)*, wobei sog. „*unerwünschten Ereignisse*“ (*adverse events, AE*) erfasst werden. Dies soll Fehleinschätzungen des Beobachters relevante Informationen, nicht als Nebenwirkungen aufzufassen, vorbeugen. So kann in einem zweiten Schritt ein eventuell vorhandener Zusammenhang mit der onkologischen Therapie hergestellt werden.

1. Einleitung

Chronische Nebenwirkungen können mithilfe der *LENT- SOMA Klassifikation* (*LENT= Late Effects of Normal Tissues, SOMA= Subjective, Objective, Management, and Analytic Categories*) erfasst werden. Diese Klassifikation berücksichtigt alle durch onkologische Therapien ausgelöste Spätnebenwirkungen, d.h. nicht nur Folgen von Strahlentherapie, sondern auch Späteeffekte von Operationen oder Chemotherapie (Seegenschmiedt, 2009).

Die Bestrahlung der gesamten Pharynxachse bei cervicalem CUP Syndrom, verursacht signifikant akute und chronische Toxizität (Grau et al., 2000). Folgende Nebenwirkungen können dabei in unterschiedlichem Schweregrad auftreten: Mucositis, Xerostomie, Gewichtsverlust, transienter Geschmacksverlust, Halsschmerzen, Ödeme im Halsbereich, Fieber und Infektionen, Dysphagie, Hypothyreose sowie Fibrose und Atrophie des Unterhautfettgewebes (Colletier et al., 1998, Freeman et al., 1992, Hauswald et al. 2008). Weitere Nebenwirkungen bei Bestrahlung im Kopf – Hals – Bereich können sein: Osteonekrosen, Einschränkung der Armbeweglichkeit durch Hautfibrosen, Kieferklemme, Hyper- oder Depigmentierungen und Teleangiektasien. Durch die veränderte oder fehlende Salivation nach Bestrahlung kommt es zu einer Mikrofloraverschiebung und es kann zu Karies, Parodontose und Zahnausfall kommen. Deshalb werden Zahnsanierungen spätestens 14 Tage vor Beginn der Bestrahlung im Allgemeinen empfohlen (Pigorsch et al., 2009).

1.6 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Effektivität und Nebenwirkungen der primären Radio- oder Radiochemotherapie bei cervicalem CUP Syndrom.

Da es nach wie vor viele Unklarheiten in Bezug auf Diagnostik und Therapie bei diesem Krankheitsbild gibt, soll diese Arbeit hierzu einen Beitrag leisten.

Die speziellen wissenschaftlichen Fragestellungen lauteten insbesondere:

1. Welche Faktoren wirken sich auf die Lokoregionäre Kontrolle sowie das Gesamtüberleben aus (Extrakapsuläre Ausbreitung, Nodalstatus etc.)?
2. Ist eine kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen?
3. Ist die beidseitige RTX (COMP - RT) der einseitigen RTX (UL - RT) überlegen?

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahlkriterien und Gewinnung der Patientendaten

Für diese Studie wurde das in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München in den Jahren 1988 bis 2009 behandelte Patientengut analysiert. Gegenstand der Untersuchung war die vergleichende Betrachtung und Auswertung der Patientendaten hinsichtlich Nodalstatus, Histologie, Diagnostik- und Therapiekonzept, Charlson- und Karnofsky - Index vor Therapiebeginn und Nebenwirkungen der Therapie. Es ging darum die wichtigsten Prognosefaktoren herauszufinden. Dafür wurden die Einflüsse von Operationen (Tonsillektomie, Neck dissection), der Bestrahlungsart und der verschiedene Risikofaktoren analysiert. Neben der Gesamtüberlebenszeit wurde auch die Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie das Auftreten möglicher Primärtumoren untersucht.

In den Jahren 1988 bis 2009 erfüllten 65 Patienten, die aufgrund cervicaler Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor in kurativer Hinsicht in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München bestrahlt worden waren, folgende Einschlusskriterien für diese Studie:

- Erste Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in kurativer Absicht
- Kein vorangegangenes oder simultanes Tumorleiden, das die Überlebenszeit beeinträchtigen könnte
- Keine Fernmetastasierung (M1); eine Mx- Situation führte nicht zum Ausschluss, wurde jedoch gesondert berücksichtigt (n = 5)
- Nur Plattenepithelkarzinome (n = 58) und undifferenzierte Carcinome (n = 7) in den Lymphknotenmetastasen
- Keine Strahlentherapieunterbrechung > 4 Wochen

Basierend auf alten Archivierungssystemen konnte eine Liste mit 176 CUP Syndrom - Patienten erstellt werden, die in der Klinik ein Staging und/oder eine Bestrahlungsplanung erhielten. Nach Akteneinsicht erfüllten 65 Patienten sämtliche der oben genannten

2. Patienten und Methoden

Kriterien. Dies ist vor allem damit zu erklären, dass allein 48 Patienten, die unter „CUP Syndrom“ archiviert waren, nicht ein CUP Syndrom bei cervicalen Lymphknotenmetastasen hatten, sondern zum Beispiel auch ein CUP Syndrom bei ossären, cerebralen, mediastinalen oder mehreren verschiedenen Metastasen gleichzeitig hatten. 18 Patienten wurden wegen eines vorausgegangenen oder simultanen Zweit-Karzinoms ausgeschlossen. Bei 17 Patienten lag von Anfang an eine M1-Situation vor. 25 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil sie eine RTX ablehnten, schon einmal wegen eines cervicalen CUPs in einem anderen Krankenhaus bestrahlt worden waren oder, weil sie für die Bestrahlung an ein anderes Krankenhaus, z.B. in Heimatnähe, überwiesen wurden. Weitere Ausschlussgründe waren unter anderem andere Tumorentitäten außer Plattenepithel-Karzinome (n = 3). Alle erwähnten Situationen führten zum Studienausschluss.

Folgende Untersuchungen gingen in der Regel dem Behandlungsbeginn auf der Suche nach dem Primärtumor voraus: Klinische Untersuchung und Anamnese, Sonografie des Halses, CT oder MRT des Halses, Röntgenuntersuchung des Thorax, Sonographie des Abdomen, ÖGD oder Panendoskopie, sowie in 46 Fällen zusätzlich eine PET-CT. Bei einigen Patienten wurde auch eine Skelettszintigrafie, eine Bronchioskopie, eine Laryngoskopie oder eine CT des Abdomen und Beckenbereiches durchgeführt.

Im Anschluss erhielten 51 Patienten eine Neck dissection (4 beidseitig und 47 einseitig), 10 eine alleinige Lymphknotenexstirpation und die übrigen 4 eine LK Biopsie. Eine diagnostische Tonsillektomie erhielten 43 Patienten, wobei bei 11 diese Operation einseitig war und bei 32 diese auf beiden Seiten durchgeführt wurde. Weitere 12 Patienten hatten eine solche Operation schon in ihrer Kindheit erhalten, bei 4 Patienten wurden die Tonsillen definitiv nicht entfernt und bei 5 Patienten konnte leider keine Angabe diesbezüglich gemacht werden.

Im Anschluss daran erhielten alle Patienten eine alleinige Bestrahlung (n = 46) oder eine kombinierte Radiochemotherapie (n = 19).

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in der Regel erstmals 6 bis 8 Wochen nach Therapieende, dann im ersten Jahr in drei bis sechsmonatigen, ab dem zweiten Jahr in jährlichen Abständen.

Die Ermittlung der erhobenen Daten basiert zunächst auf den Krankenakten der Klinik und

2. Patienten und Methoden

Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie, welche Anamnese, prätherapeutische Untersuchungsbefunde, histopathologische Befundberichte, Verlaufsprotokolle, Arztbriefe der Strahlentherapie sowie Operationsberichte der Neck dissection enthielten. Bei offenen Fragen wurden zusätzlich Krankenakten der HNO-Abteilung gesichtet. Weitere Informationen lieferten krankenhausinterne Datenbanken (SAP). Darüber hinaus wurden Auskünfte vom Tumorregister München, Krankenkassen, Einwohnermeldeämtern und weiterbehandelnden Ärzten und Krankenhäusern eingeholt. Konnten dennoch keine ausreichenden Informationen erzielt werden fanden auch Telefongespräche mit Angehörigen statt. Zur Einschätzung der Situation von Langzeitüberlebenden wurde telefonisch sowie über Briefe Kontakt mit diesen aufgenommen. Des Weiteren wurden sie zur Nachuntersuchung auf strahlentherapeutische Langzeitnebenwirkungen ins Klinikum rechts der Isar einbestellt, wobei dies von den 34 Patienten der Überlebergruppe bei insgesamt 18 möglich war. Unter Anbetracht dieser vielfältigen Informationsquellen konnten Abläufe vom Therapiekonzept bis zur Nachsorge größtenteils erschlossen werden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 64 Monate (0 - 105 Monate).

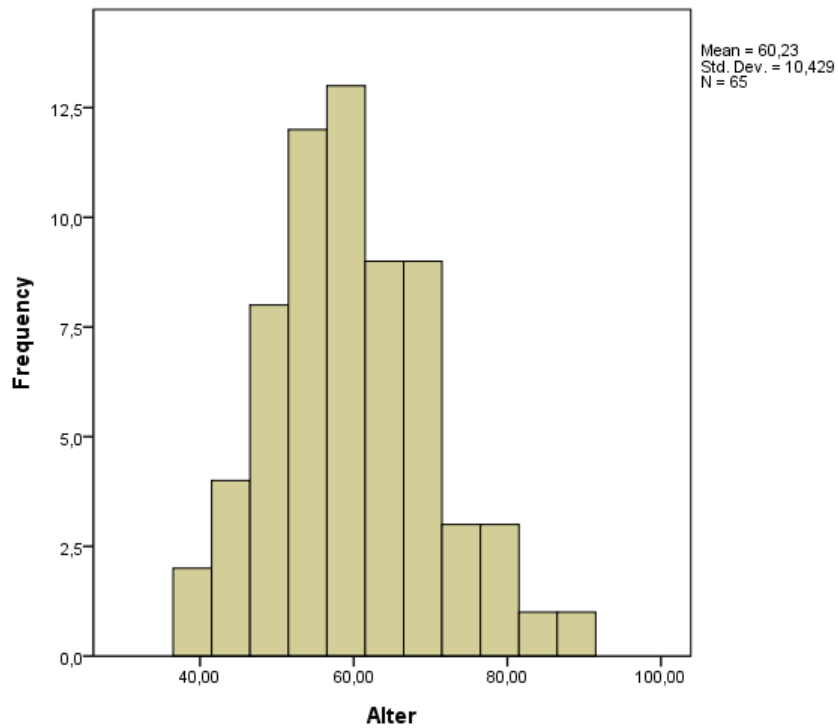
2.2 Beschreibung der Patientendaten

2.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten betrug sowohl durchschnittlich als auch im Median 60 Jahre (39 bis 90 Jahre). Das Patientengut setzte sich aus 13 Frauen und 52 Männern zusammen (siehe *Abbildung 2* und *Abbildung 3*).

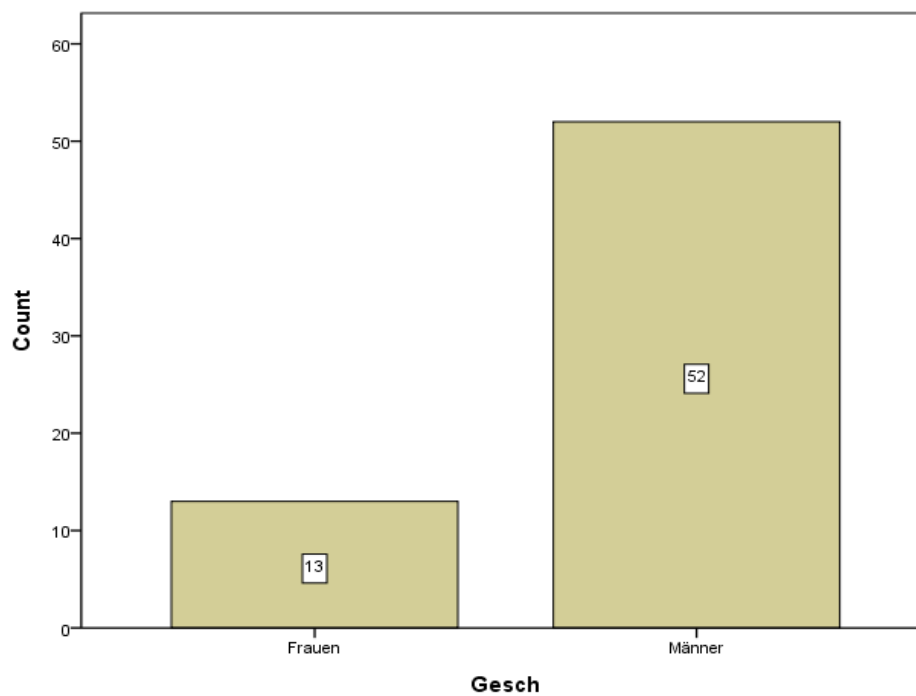
2. Patienten und Methoden

Abbildung 2: Altersverteilung



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 3: Geschlechtsverteilung



Quelle: eigene Darstellung

2. Patienten und Methoden

2.2.2 Risikofaktoren

Bei den 65 Patienten wurde in 58,5 % (n = 38) der Fälle ein chronischer Alkoholkonsum und in 70,8 % (n = 46) einen Nikotinabusus erhoben.

2.2.3 Karnofsky-Index

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde bei der Vorstellung in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der *Karnofsky-Index* herangezogen (s. *Tabelle 5*).

Tabelle 5: Karnofsky – Index (KI)

KI	Beschreibung der Symptome
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	Minimale Krankheitssymptome
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60 %	Gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
40 %	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	Schwer krank, Krankenhauspflege erforderlich
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, Krankheit schreitet schnell voran
0 %	Tod

Quelle: Karnofsky et al., 1949

Der minimale Karnofsky-Index im untersuchten Patientengut lag bei 60, der maximale bei 90. Durchschnitt und Median lagen bei einem Wert von 70 (s. *Tabelle 6* und *Abbildung 4*).

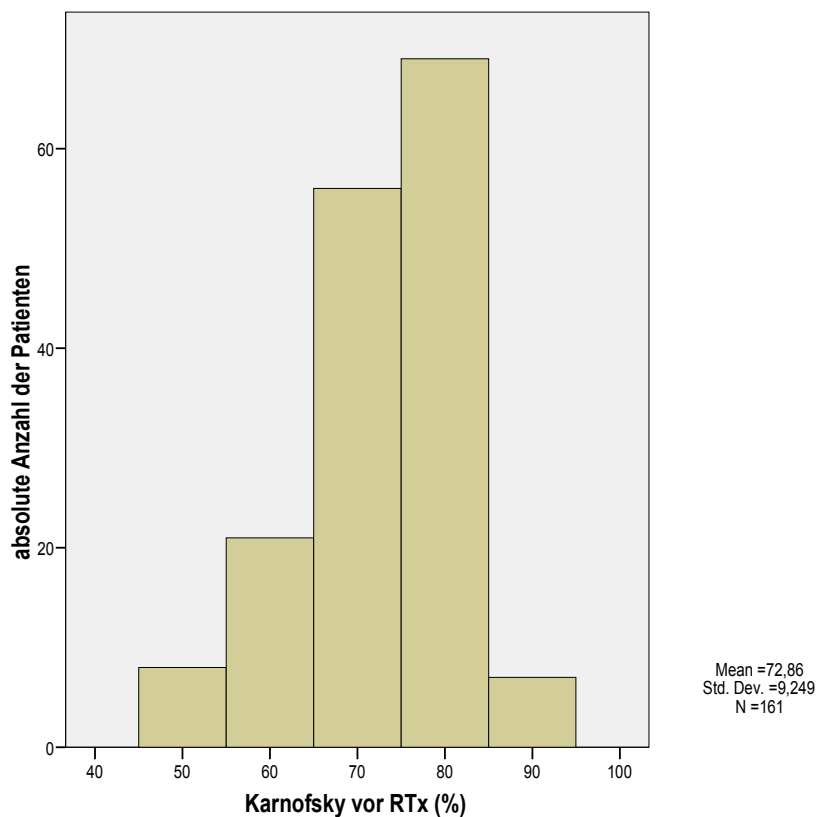
Tabelle 6: Prätherapeutische Verteilung des Karnofsky-Indexes im eigenen Patientengut

Karnofsky Index	Anzahl der Patienten (n)	In Prozent (%)
90	16	24,6
80	35	53,8
70	10	15,4
60	4	6,2
Gesamt:	N=65	100%

Quelle: eigene Darstellung

2. Patienten und Methoden

Abbildung 4: Karnofsky Index Verteilung



Quelle: eigene Darstellung

2.2.4 Komorbiditäten

Insgesamt waren 4 Patienten nicht operabel. In einem Fall war dies auf Komorbiditäten zurückzuführen. Bei 3 Patienten wurde eine Operation wegen funktioneller Inoperabilität abgelehnt.

Um die Komorbiditäten zu erfassen wurde der *Charlson-Index* angewandt. *Abbildung 5* zeigt den angewandten Score.

Der minimale *Charlson-Index* im untersuchten Patientengut lag bei einem Wert von 0, der maximale bei 7. Der Durchschnitt betrug 1,13 mit einem Median von 0. Bei 2 Patienten war eine Bestimmung des *Charlson-Indexes* rückblickend nicht möglich.

Bereits im Vorherein soll erwähnt sein, dass dieser Index aus dem Jahre 1987 stammt und man daher die heutige Aussagekraft kritisch betrachten sollte (ein Score von 6 und damit höchst möglichster Wert erscheint aus heutiger Sicht beispielsweise

2. Patienten und Methoden

bei einem erworbenen Immundefekt wie *AIDS* etwas zu hoch gegriffen).

Abbildung 5: Charlson Komorbiditäts Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013

2. Patienten und Methoden

2.2.5 TNM- Verteilung und Grading

Die am häufigsten vorkommende TNM - Verteilung war Tx, N2b, M0 und G3 (s. *Tabelle 7*). Das Grading bezieht sich nur auf die Plattenepithelcarcinome, bzw. die G4 Stadien entsprechenden undifferenzierten Carcinomen.

Tabelle 7: TNM-Verteilung und Grading

T - Stadi- um	Anzahl der Patiente n		N - Stadi- um	Anzahl der Patiente n		M - Stadi- um	Anzahl der Patiente n		G - Stadi- um	Anzahl der Patiente n	
	n	%		n	%		n	%		n	%
Tx	65	100	N1	14	21,5	M0	60	92,3	G1	-	-
Tx			N2	1	1,5	Mx	5	7,7	G2	23	35,4
Tx			N2a	9	13,8	-	-	-	G3	33	50,8
Tx			N2b	34	52,3	-	-	-	G4	9	13,8
k.A			N2c	2	3,1	-	-	-	Gx	-	-
-	-	-	N3	5	7,7	-	-	-	k.A	-	-

Quelle: eigene Darstellung

2.2.6 Tumorlokalisation, - gröÙe und - ausdehnung

Am häufigsten waren die Lymphknotenmetastasen im sogenannten Kieferwinkel, also im Level II lokalisiert, gefolgt von Lokalisationen entlang der gesamten Halsnervengefäßscheide (also Level II, III, IV) sowie der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen in Level I und Level II, also submandibulär und im Kieferwinkel. Insgesamt waren bei 25 Patienten nur jeweils ein Lymphknoten befallen (Vierzehn im Stadium N1, sieben im Stadium N2a und vier im Stadium N3).

Die Größe der befallenen Lymphknoten reichte von 1 cm bis 8 cm mit einem Mittelwert von 3,34 cm und einem medianem Wert von 3 cm.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war, ob der Tumor die Lymphknotenkapsel bereits überschritten hatte oder diese noch intakt war. Bei 39 (60 %) Patienten war dies bereits der Fall, die übrigen 26 (40 %) konnten im histopathologischen Befund noch eine intakte Kapsel aufweisen.

2.3 Diagnostische Charakteristika

Alle Patienten wurden körperlich untersucht. Des Weiteren erhielten alle eine Biopsie oder Exzision des bzw. der vergrößerten Lymphknoten sowie eine CT von Hals und Thorax. Bei allen Patienten wurde eine Panendoskopie mit multiplen Biopsien durchgeführt. Eine MRT der Kopf-Hals-Region wurde in 66,2 % der Fälle (n = 43) durchgeführt. 70,8 % (n = 46) der Patienten erhielten eine PET Untersuchung.

In 66,1 % (n = 43) der Fälle wurde eine diagnostische Tonsillektomie gemacht, die in 16,9% einseitig und in 49,2 % beidseitig war.

12 Patienten (18,5 %) hatten bereits in ihrer Kindheit eine Tonsillektomie erhalten, so dass bei insgesamt nur 4 Patienten (6,2 %) überhaupt keine Entfernung der Tonsillen stattfand. Bei 5 Patienten konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

2.4 Therapeutische Charakteristika

2.4.1 Operative Therapie

78,5 % (n = 51) aller Patienten erhielten vor der Bestrahlung eine Neck dissection, die in 41,5 % (n = 27) der Fälle einseitig radikal, in 30,8 % (n = 20) einseitig selektiv oder funktionell und in 6,2 % (n = 4) beidseitig war.

Bei 10 Patienten (15,4 %) wurde eine alleinige Lymphknotenexstirpation durchgeführt.

Die restlichen 4 Patienten (6,2 %) erhielten eine Lymphknotenbiopsie, da drei als technisch inoperabel galten und ein Patient aufgrund seiner Komorbiditäten nicht operiert werden konnte.

2.4.2 Strahlentherapie

Die Planung der Strahlentherapie erfolgte zweidimensional (35 %), dreidimensional (46 %) oder Intensitätsmoduliert (19 %) (s. *Tabelle 9*).

17 (26 %) Patienten wurden einseitig und 48 (74 %) beidseitig (inklusive des Naso-, Oro- und Hypopharynx sowie des Larynxregion) bestrahlt.

Die durchschnittliche und mediane Einzeldosis betrug 2,0 Gy (1,6 – 3,0 Gy), s. auch *Tabelle 8*.

2. Patienten und Methoden

Tabelle 8: Häufigkeiten und Verteilung der Einzeldosis

Einzeldosis (Gy)	Anzahl der Patienten	
	n	%
1,6	1	1,5
1,8	1	1,5
2,0	60	92,3
2,5	1	1,5
2,6	1	1,5
3,0	1	1,5

Quelle: eigene Darstellung

Die im Folgenden nur noch als Gesamtdosis bezeichnete Dosis beschreibt die Dosis, die durch perkutane Bestrahlung verabreicht wurde. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug demnach 61,7 (Median 64,0 Gy) mit einem Minimum von 28 Gy und einem Maximum von 70,4 Gy. Dabei lag die mediane Gesamtdosis bei den einseitig bestrahlten Patienten bei 60 Gy (50 - 66 Gy) und bei beidseitiger Bestrahlung bei 65 Gy (28 - 70 Gy).

Die geringen Minimalwerte von unter 50 Gy kamen durch Therapieabbruch wegen sich laufend verschlechterndem Allgemeinzustand, fehlender Compliance oder Nebenwirkung zustande, die die Patienten als unerträglich empfanden.

Bei drei Patienten (4,6 %) wurde die Strahlentherapie aus oben genannten Gründen abgebrochen. Bis zum Jahr 1997 wurde vereinzelt noch nach dem 2D-Programm im Klinikum Rechts der Isar der TU München bestrahlt und mit einer Überschneidung von etwa drei Jahren ab 1994 von der dreidimensionalen Bestrahlungstechnik abgelöst.

Tabelle 9: Häufigkeiten und Verteilung der 3D und 2D Planung

Bestrahlungsplanung	3D	2D	3D/2D
Anzahl der Patienten	40	23	2
In Prozent	61,5 %	35,4 %	3,1 %

Quelle: eigene Darstellung

Eine Bestrahlung nach dem „Split-course-Verfahren“ erfolgte bei Patienten zwischen 1988 und 1992, welches in der Regel aus zwei Zyklen perkutaner Strahlentherapie à 30 Gy, unterbrochen von einer zweiwöchigen Strahlentherapie-Pause, bestand. Solch eine geplante Pause wurde nicht als Unterbrechung oder Abbruch der Therapie gewertet. Dieses Schema, damals als „HNO-Protokoll“ bezeichnet, wurde bei insgesamt 6 Patienten angewendet. Zusätzlich erhielten diese Patienten eine begleitende Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C. In der ersten Woche der jeweils zweimal drei Wochen umfassenden

2. Patienten und Methoden

Blöcke erhielten die Patienten 4 Tage Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 2,5 Gy sowie die CTX. In den darauf folgenden zwei Wochen bekamen sie jeweils fünf Tage lang eine Einzeldosis von 2 Gy. Aufgrund damaliger neuerer Erkenntnisse wurde dieses Bestrahlungsverfahren abgeschafft, nachdem sich herausstellte, dass jede Verzögerung oder längerfristige Unterbrechung sich negativ auf die Therapieergebnisse auswirkt.

2.4.3 Chemotherapie

19 Patienten (29,8 %), die auch alle nach dem COMP-RT Verfahren bestrahlt wurden, erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie eine simultane Chemotherapie (s. *Tabelle 10*).

9 Patienten (14,1 %) bekamen als Chemotherapie 5 - FU und Mitomycin. Davon waren 6 Patienten in dem sogenannten Splitcourse Bestrahlungsschema. Am zweithäufigsten bekamen die Patienten Cisplatin (n = 6, 9,4 %). Weitere angewandte Schemen waren Cisplatin plus Taxol, sowie Cisplatin plus 5 - FU. Wobei ein Patient während seiner Bestrahlung 2 Zyklen CTX mit Cisplatin (100mg/m²/d) und 5 - FU (1000mg/m²/d) bekam und aufgrund des geringen Ansprechens („stable disease“) im Anschluss an die Bestrahlung 2 Zyklen Cisplatin (75mg/m²/d) und Taxol (200mg/m²/d) erhielt.

Tabelle 10: Häufigkeiten und Verteilung der Chemotherapieschemata

Schema	Anzahl der Patienten n	Anzahl der Patienten in Prozent
5 - FU (500mg/m ² /d), d 1 - 5 und Mitomycin C (10mg/m ² /d) d 1 und 29	9	14,1 %
2 Zyklen Cisplatin (20mg/m ² /d) d 1 - 5 und d 29 - 33	6	9,4 %
Cisplatin(20mg/m ² /d) und 5 - FU (600mg/m ² /d); d 1 - 5 und d 29 – 33 > 2 Zyklen	3	4,7 %
Cisplatin (75mg/m ² /d) und Taxol (200mg/m ² /d)	1	1,6 %

Quelle: eigene Darstellung

2.5 Beschreibung zweier besonderer Patientengeschichten

Diese beiden Patienten wurden nicht wie die anderen Patienten unmittelbar nach der Operation bestrahlt. Dem ersten Patienten wurde 1991 nach seiner R0 resezierten Neck dissection keine postoperative Bestrahlung empfohlen. Der zweite Patient lehnte nach seiner R0 resezierten Neck dissection erstmals eine Bestrahlung ab und einigte sich mit den behandelnden Ärzten auf engmaschige Nachuntersuchungen im vierwöchigen Abstand.

Bei Patient 1, männlich, geboren 1935, keine Comorbiditäten lag bei Diagnosestellung ein Stadium Tx N2a M0 und ein Grading G3 eines Plattenepithel Carcinoms vor. Der größte Durchmesser der 3 befallenen Lymphknoten in Level II und III betrug 1,8 cm. Im Januar 1991 erhielt er eine Neck dissection. Im Oktober 1991 bemerkte er in Level II ein Rezidiv, das dann von Januar bis März 1992 in einem beide Halsseiten umfassendem Feld bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt wurde. Dieses wurde im Rahmen des Splitcourse Verfahrens von einer CTX mit 5-FU und Mitomycin begleitet. Im Follow Up stellte sich heraus, dass dieser Patient noch lebt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug seine Überlebenszeit 219 Monate.

Bei Patient 2, ebenfalls 1935 geboren, männlich, keine Comorbiditäten, Karnofsky Index von 80 handelte es sich um ein Stadium Tx N1 M0 G3 eines Plattenepithel Carcinoms in Level IV. Der größte Durchmesser des befallenen LK war 3 cm und es lag bereits eine Kapselüberschreitung vor. Dieser Patient erhielt eine einseitige Tonsillektomie und im April 1995 eine Neck dissection, die R0 reseziert werden konnte. Dem Patienten wurde im Anschluss eine postoperative RTX empfohlen, die dieser aber ablehnte und sich dann mit den Ärzten auf eine engmaschige Kontrolle einigte. Bereits im Februar 1996 wurde dort ein Rezidiv, wieder rechts supraclaviculär entdeckt, so dass er von März bis Mai 1996 eine beidseitige Bestrahlung bis zu einer GD von 60 Gy erhielt. Im Oktober 1996 entdeckte man bei diesem Patienten den Primärtumor: ein Zungengrund Carcinom. Beim Follow Up wurde festgestellt, dass der Patient 2007 verstorben war, so dass eine Überlebenszeit von 136 Monaten erhoben werden konnte.

2.6 Nebenwirkungen

Die Erhebung der akuten Nebenwirkungen, welche sich auf Untersuchungsberichte, Arztbriefe und Verlaufsprotokolle der Patientenakten stützt, erfolgte ebenfalls retrospektiv. Die retrospektive Erhebung der chronischen Nebenwirkung war aufgrund insgesamt niedriger Überlebensraten und teilweise nicht im Klinikum Rechts der Isar durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen Schwierigkeiten unterworfen. Anhand der Dokumentationsverläufe in den Akten und Telefonaten mit Hausärzten und Angehörigen wurde versucht, chronische Nebenwirkungen, die größer als Grad 3 eingestuft wurden, zu erfassen. Die Einschätzung erfolgte in Anlehnung an die *LENT-SOMA-Klassifikation*.

2.7 Statistische Methoden

Zur Auswertung der Patientendaten und Therapiemodalitäten wurde das Statistikprogramm *SPSS 15.0* für Windows verwendet.

Das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben wurden mit Hilfe der *Kaplan-Meier-Methode* geschätzt. Für das Gesamtkollektiv und relevante Untergruppen sind das mediane Überleben mit 95%-Konfidenzintervall bzw. das 2- und 5- und 10-Jahresüberleben mit Standardfehler präsentiert. Das Gesamtüberleben (*overall survival, OS*) wurde als Zeit bis zum Tod definiert, das Rezidivfreie Überleben (*recidive free survival, RFS*) als Zeit bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs oder Tod. Alle Zeiträume wurden ab dem ersten Tag des Beginns der Strahlentherapie berechnet. Bezugnehmend auf die lokale Kontrolle (*local control, LC*) verstanden wir unter einem Lokalrezidiv ein Rezidiv im Halsbereich und bei einseitig erfolgter Betsrahlung ein Rezidiv im ipsilateralen Halsbereich.

Der Vergleich der Überlebens- und Rezidivkurven zwischen relevanten Gruppen erfolgte mittels des *Log-Rank Tests*.

Um den Einfluss relevanter Parameter (Nodalstatus, Karnofsky-Index (60-70 vs. 80-90), ECS, Resektionsstatus (R0 vs. R1/R2)) auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu beurteilen, wurden zusätzlich uni- und multivariate Cox-Regressionsmodelle an die Daten angepasst.

Sämtliche Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtüberleben

Das mediane Überleben betrug 40 Monate (95 % CI: 0 - 105 Monate). Von insgesamt 65 Patienten lebten am Ende der Datenerhebung noch 34 Patienten (s. *Abbildung 6* am Ende des Abschnittes).

Tabelle 11 gibt die nach Kaplan-Meier errechneten Überlebensraten der gesamten Studienpopulation ab Therapiebeginn an. Somit wurden auch Todesfälle vor Ende der Therapie berücksichtigt. Aus *Tabelle 11* ergibt sich damit ein Zwei-Jahres-Überleben von 71 % ± 6 %, ein 5-Jahres-Überleben von 48 % ± 7 % sowie ein Zehn-Jahres Überleben von 40 % ± 8 %. Das mediane Follow up betrug 64 Monate (3 - 219 Monate).

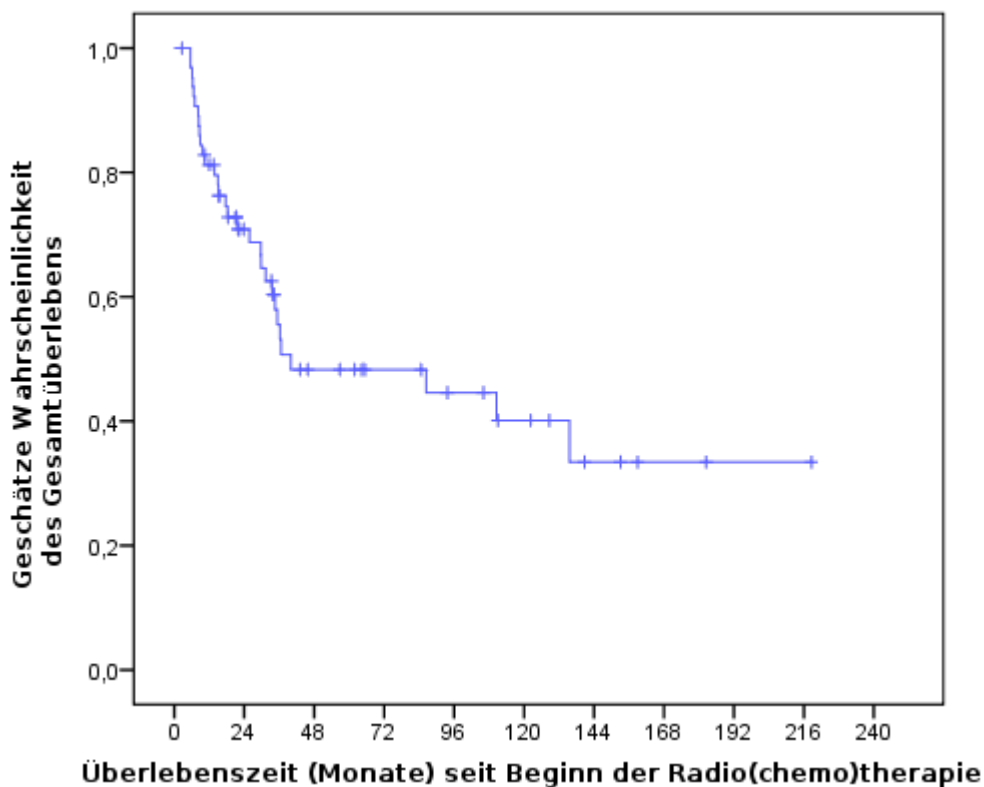
Tabelle 11: Gesamtüberleben in Prozent in Abhängigkeit der Monate nach Therapiebeginn

Monate	Überleben mit Standardfehler (%)
24	71 % ± 6 %
60	48 % ± 7 %
120	40 % ± 8 %

Quelle: eigene Darstellung

3. Ergebnisse

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Overall survival-OS)



Quelle: eigene Darstellung

3.2 Rezidivfreies Überleben

Neun Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, von denen 8 im ehemaligen Bestrahlungsfeld und eins außerhalb davon lagen (s. *Tabelle 12*). Fünf dieser Rezidive waren im Lymphknoten, zwei im Weichteilgewebe und ein Rezidiv war sowohl im Lymphknoten als auch im Weichteilgewebe gelegen. Bei einem Rezidiv konnte diesbezüglich keine Angabe gemacht werden. Drei dieser Patienten hatten einen R2 Status bei Neck dissection oder Lymphknotenexstirpation, vier einen R1 Status und einer einen R0 Status. Ein Patient, der zum Zeitpunkt der Diagnose bereits 90 Jahre alt war, hatte nur eine Lymphknotenexstirpation mit R2 Status und keine Neck dissection vor der Bestrahlung erhalten. Alle Patienten mit Lokalrezidiv hatten eine Kapselüberschreitung und einen N2a (n = 2) oder N2b (n = 7) Nodalstatus. Drei dieser Patienten wurden einseitig bestrahlt und 6 beidseitig.

Bei weiteren sechs Patienten (9,2 %) war trotz Strahlentherapie ein Progress oder eine

3. Ergebnisse

Persistenz zu konstatieren. Das Rezidiv freie Überleben (RFS) betrug nach 2 Jahren 58 % ± 6 % sowie nach 5 Jahren 48 % ± 7 % (s. *Abbildung 7*). Die lokale Kontrolle betrug nach 2 und nach 5 Jahren jeweils 71 ± 6 % bzw. 61 ± 8 %.

Tabelle 12: Beschreibung der Patienten mit Rezidiv

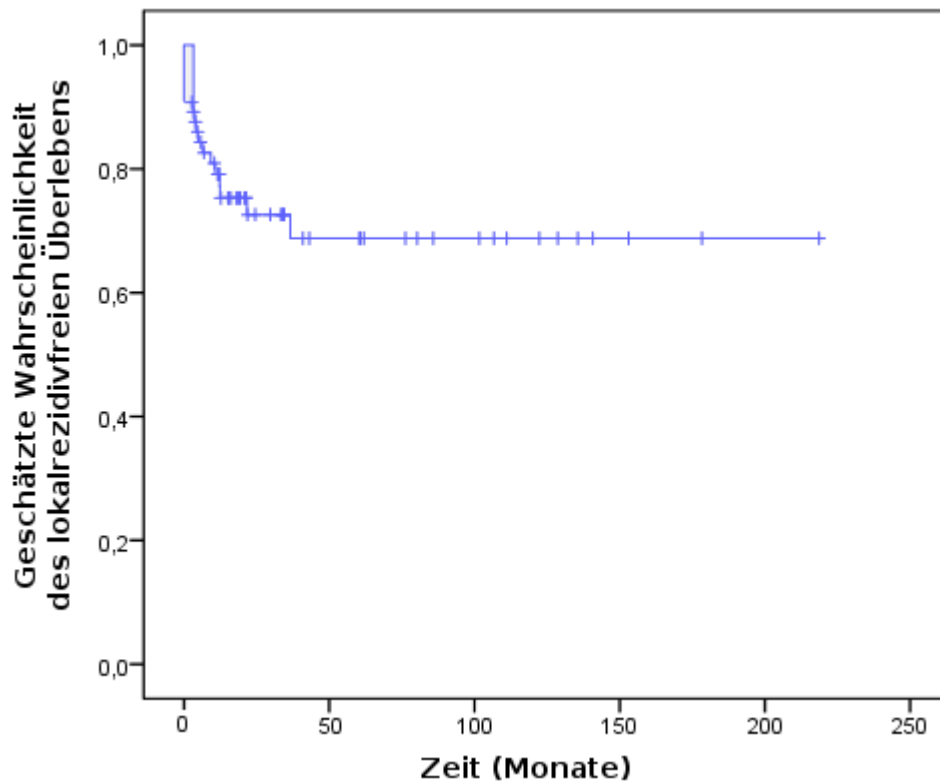
Rezidivlokalisierung	i/o	RTX	GD (Gy)	OP	R	Anz.	TE	ECS	N	CTX	Level
Li Supraclaviculär	o	eins	58,2	LKE	2	2	k.a	ja	2b	-	1,2
Re submandibulär/ Oropharynx	i	bds	66	ND	1	5	ja	ja	2b	-	2,3,4
Re supraclaviculär	i	bds	60	ND	0	5	?	ja	2b	-	2,4
Lokalrezidiv	i	bds	69,6	ND	2	12	ja	ja	2b	-	1,4
Li Level 5	i	bds	70	-	-	2	k.a	ja	2b	-	2
Li Gefäßnervenscheide	i	eins	60,8	ND	2	1	ja	ja	2a	-	2,3,4
Li Level 4	i	bds	28	ND	1	2	ja	ja	2b	-	2,3
Lokalrezidiv	i	eins	66	ND	1	1	ja	ja	2a	-	1,2
Recessus piriformis	i	bds	70	ND	1	27	ja	ja	2b	-	2

i/o= in- oder outfield, RTX (Radiotherapie): eins.= einseitige Bestrahlung oder bds.=beidseitig; GD=Gesamtdosis, OP: ND= Neck dissection, LKE= Lymphknotenexstirpation, R: Resektionsstatus, Anz.= Anzahl der befallenen Lymphknoten, TE= Tonsillektomie, ECS= extrakapsuläre Ausbreitung, N: Nodalstatus, CTX: Chemotherapie, Level: betroffene Region

Quelle: eigene Darstellung

3. Ergebnisse

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens (RFS)



Quelle: eigene Darstellung

Metastasenentwicklung

Achtzehn Patienten entwickelten Fernmetastasen nach der Therapie (Median: 23 Monate, 3 - 43 Monate).

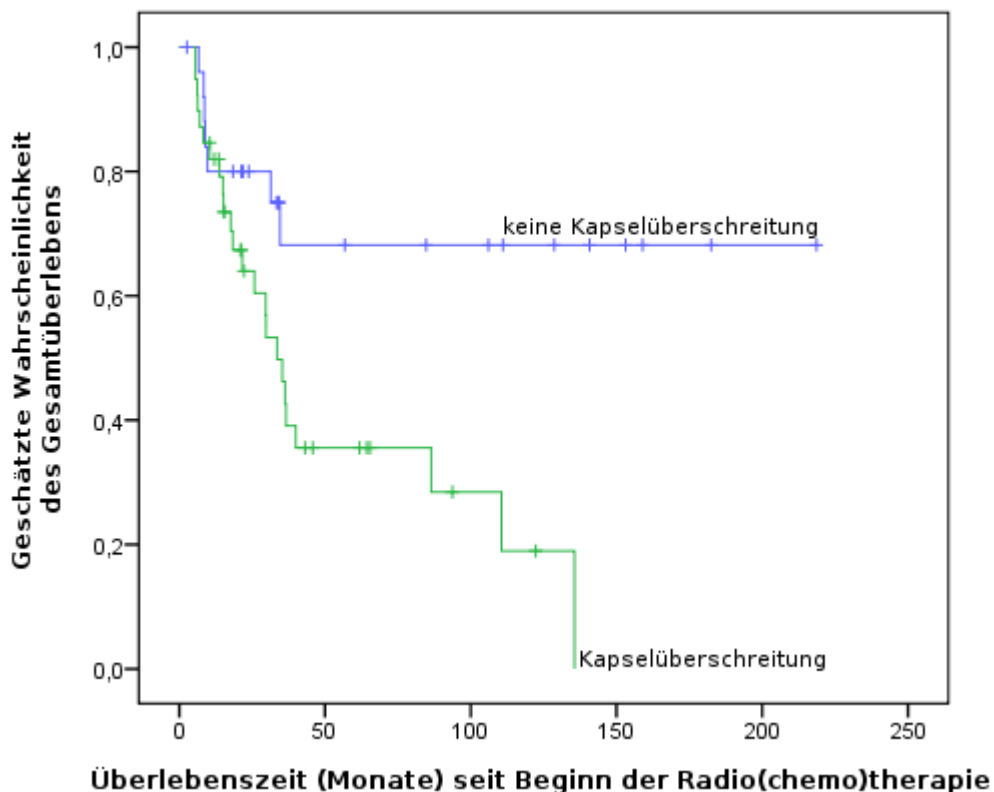
Davon hatten drei Patienten ossäre Metastasen, sechs pulmonale Metastasen, ein Patient cerebrale Metastasen und ein Patient Hautmetastasen. Bei den übrigen sieben Patienten fanden sich multiple Metastasen, die in Leber, Gehirn, Mediastinum, Lunge und Knochen lokalisiert waren. Rundherde in der Lunge wurden nur dann als Fernmetastasen gewertet, wenn sie multipel auftraten. Einzelne Lungenrundherde wurden als Primärtumor gewertet.

3. Ergebnisse

3.3 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase

Bei 39 Patienten (60 %) konnte aufgrund des histopathologischen Befundes auf eine Überschreitung der zervikalen Metastase über die Lymphknotenkapsel geschlossen werden. Diese Patienten hatte im Vergleich zu den 26 Patienten (40 %), die noch eine intakte Lymphknotenkapsel hatten, ein signifikant schlechteres 5 Jahres Überleben ($68 \% \pm 10 \%$ vs. $36 \% \pm 10 \%$). *Abbildung 8* zeigt die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in bezug auf eine Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase. Im *Log Rank Test* wurde ein p-Wert von 0,007 errechnet. Auch die lokale Kontrolle und das rezidivfreie Überleben waren jeweils mit einem p-Wert von 0,029 bzw. $p = 0,005$ für Patienten ohne eine Kapselüberschreitung deutlich besser ($80 \% \pm 10 \%$ vs. $48 \% \pm 10 \%$ bzw. $68 \pm 11 \%$ vs. $33 \pm 9 \%$).

Abbildung 8: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf ECS



Quelle: eigene Darstellung

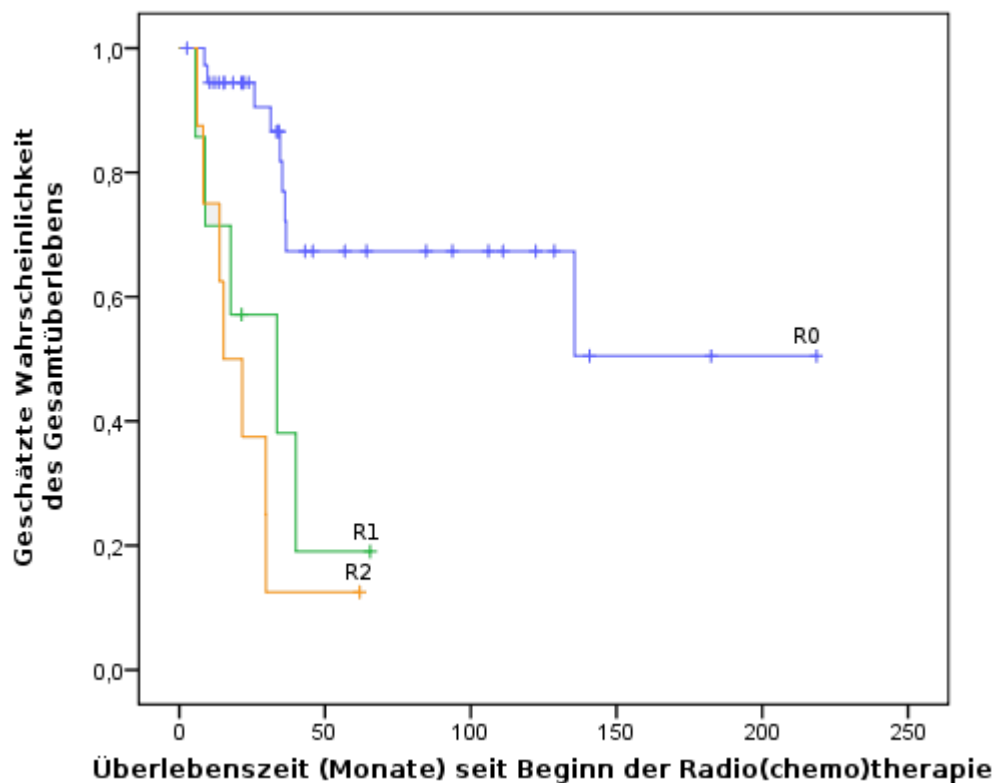
3. Ergebnisse

3.4 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Neck dissection und deren Resektionsstatus

Einundfünfzig der Patienten (78,5 %) erhielten eine Neck dissection, davon wurden siebenunddreißig (71,2 %) R0, sieben R1 (13,5 %) und acht R2 (15,4 %) reseziert.

Im *Log Rank Test* wurde ein $p < 0,001$ für den Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens errechnet. Das bedeutet, dass Patienten mit einer kompletten R0 Resektion ein signifikant besseres 5 Jahres Überleben hatten als Patienten mit mikroskopischen (R1) oder makroskopischen (R2) Resttumor ($67 \% \pm 10 \%$ vs. $15 \% \pm 10 \%$). *Abbildung 9* veranschaulicht dieses Ergebnis. Auch die lokale Kontrolle und das rezidivfreie Überleben waren mit $84 \% \pm 8 \%$ vs. $16 \% \pm 8 \%$ bzw. $70 \% \pm 9 \%$ vs. $8 \% \pm 8 \%$ für Patienten mit R0 Resektion signifikant besser ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,001$).

Abbildung 9: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf den Resektionsstatus der Neck dissection



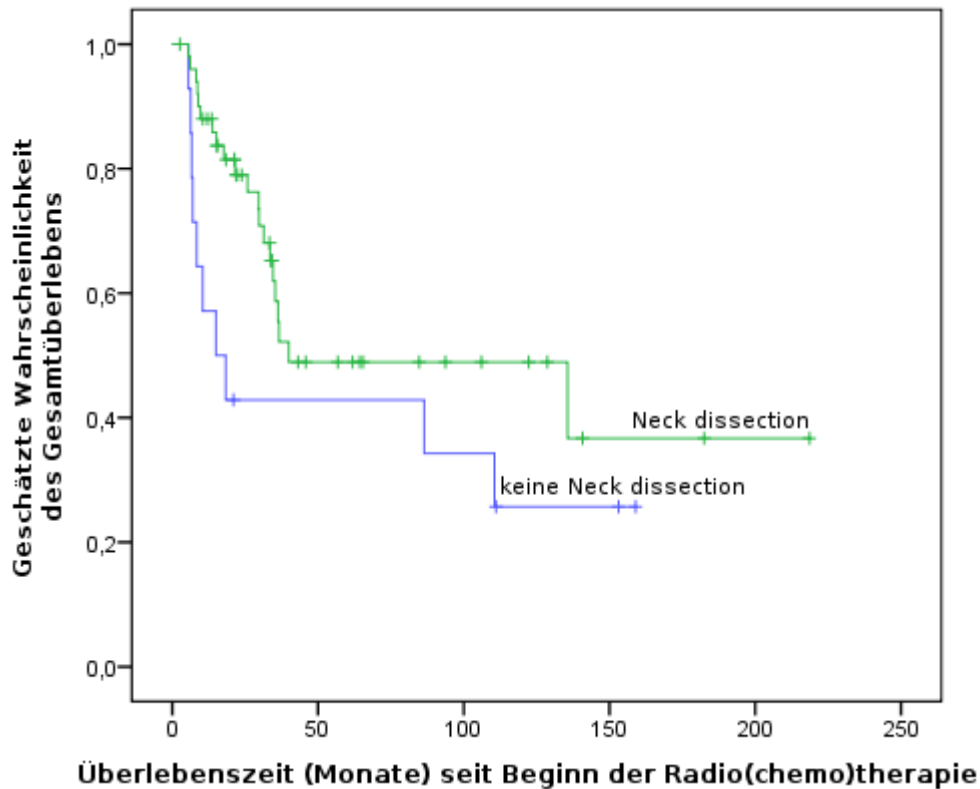
Quelle: eigene Darstellung

Vergleicht man jedoch Patienten mit Neck dissection mit Patienten ohne Neck dissection (s. *Abbildung 10*) konnte zwar ein Vorteil für das Überleben der Patienten mit Neck

3. Ergebnisse

dissection herausgefunden werden, der jedoch mit $p = 0,083$ nicht signifikant war.

Abbildung 10: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf eine stattgefundene Neck dissection



Quelle: eigene Darstellung

3.5 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf Nodalstatus und Tonsillektomie

Die 5 JÜR, die lokale Kontrolle und das rezidivfreie Überleben waren für Patienten mit einem niedrigen Nodalstatus (N1/ N2a) jeweils $65 \% \pm 11 \%$, $75 \% \pm 10 \%$ und $64 \% \pm 11 \%$ sowie $38 \% \pm 9 \%$, $50 \% \pm 11 \%$ und $37 \% \pm 9 \%$ für Patienten mit höherem Nodalstatus (N2b/ N2c/ N3). Damit war der p-Wert für die 5 JÜR bei 0,021, für die lokale Kontrolle bei $p = 0,063$ und für das rezidivfreie Überleben bei $p = 0,042$.

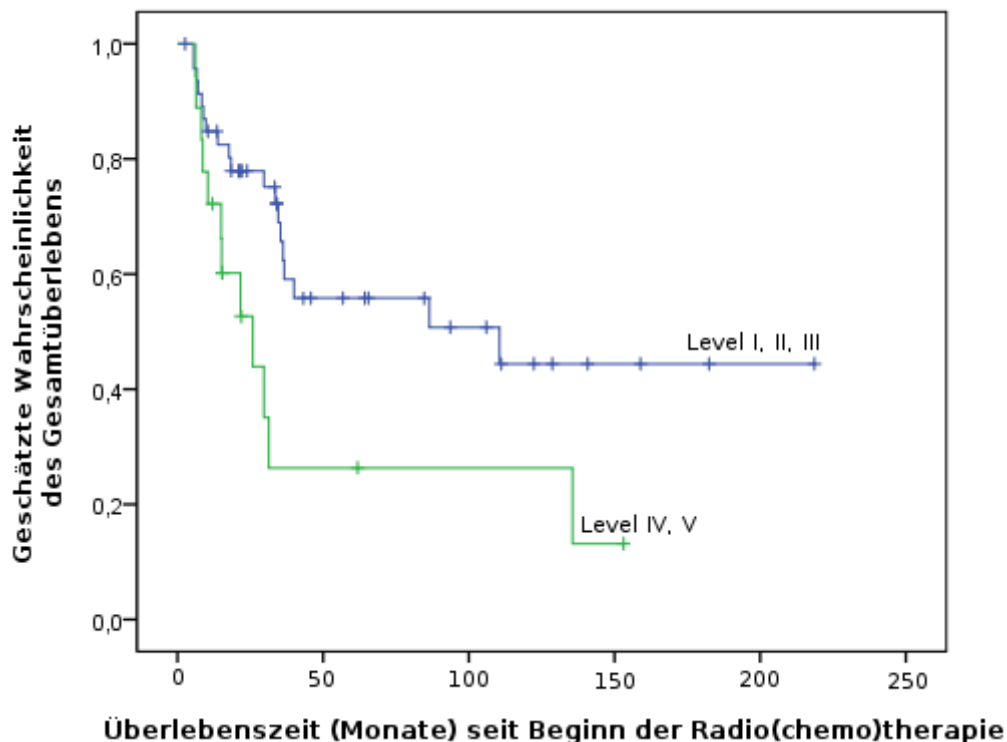
Eine diagnostische Tonsillektomie stellte keinen signifikanten prognostische Faktor dar ($p = 0,392$).

3. Ergebnisse

3.6 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf Involvierung der Lymphknotenmetastasen in Level IV und Level V

Hatten Patienten auch Lymphknotenmetastasen in Level IV und/oder Level V war ihr Überleben signifikant schlechter (s. *Abbildung 11*). Die 5 JÜR, die lokale Kontrolle und das RFS waren für Patienten, die Lymphknotenmetastasen in Level I - III hatten, jeweils $57\% \pm 9\%$, $68\% \pm 9\%$ und $56\% \pm 8\%$ während hingegen bei Lymphknotenmetastasen, die auch in Level IV oder V lagen, diese Werte jeweils bei $24\% \pm 11\%$ ($p = 0,008$), $48\% \pm 13\%$ ($p = 0,014$) und $25\% \pm 11\%$ ($p = 0,005$) lagen.

Abbildung 11: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen (Level I - III vs. Involvierung von Level IV, V)



Quelle: eigene Darstellung

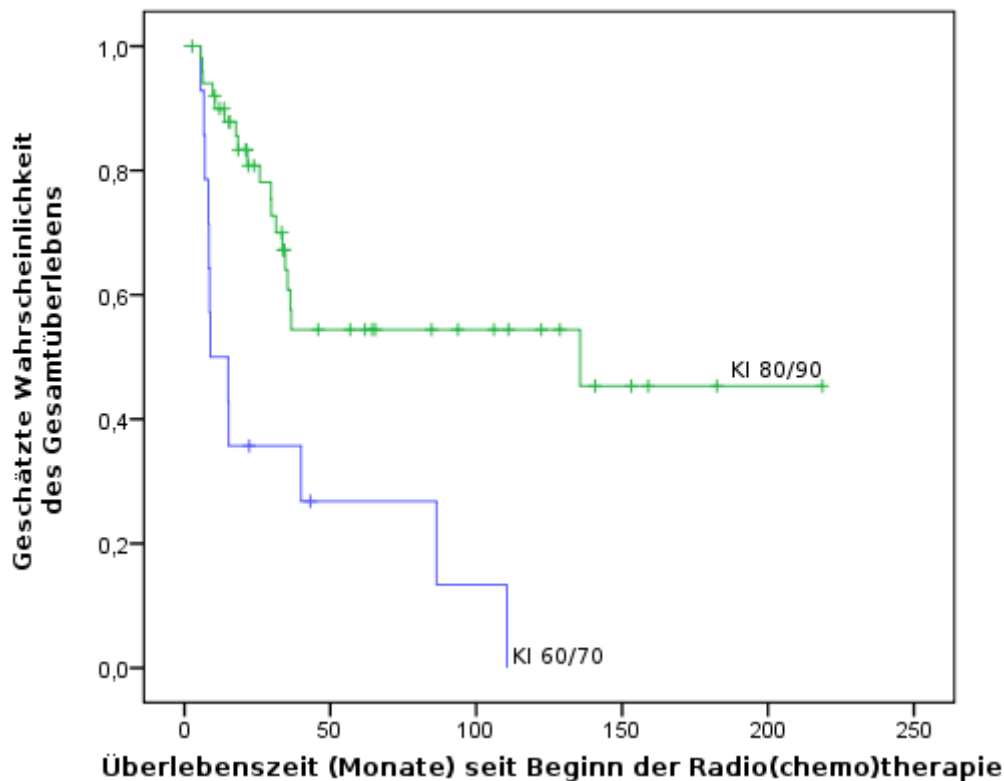
3.7 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf den Karnofsky Index

Abbildung 12 zeigt die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Karnofsky Index. Patienten mit einem Karnofsky Index von 80/90 hatten ein signifikant besseres Überleben

3. Ergebnisse

als Patienten mit 60/70 ($p < 0,001$). Die 5 JÜR, die lokale Kontrolle und das RFS waren jeweils $54 \% \pm 8 \%$, $68 \% \pm 9 \%$ und $53 \% \pm 8 \%$ für Patienten mit einem KI von 80/90 vs. $27 \% \pm 12 \%$ ($p < 0,001$), $34 \% \pm 15 \%$ ($p = 0,004$) und $27 \% \pm 12 \%$ ($p = 0,001$) für Patienten mit einem KI von 60/70.

Abbildung 12: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Karnofsky Index (80/90 vs. 60/70)



Quelle: eigene Darstellung

3.8 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf eine begleitende Chemotherapie

Hierbei zeigt sich, dass Patienten mit Chemotherapie keinen Vorteil in Bezug auf das 5 JÜR (s. *Abbildung 13*), die lokale Kontrolle und das RFS hatten. Diese lagen jeweils bei $57 \% \pm 8 \%$, $64 \% \pm 9 \%$ und $54 \% \pm 8 \%$ für Patienten ohne begleitende CTX sowie bei $20 \% \pm 12 \%$ ($p = 0,051$), $46 \% \pm 20 \%$ ($p = 0,31$) und $25 \% \pm 14 \%$ ($p = 0,168$) für Patienten mit begleitender CTX. *Tabelle 13* zeigt die prozentuale Häufigkeit einiger Risikofaktoren im Vergleich von Patienten mit und ohne begleitender Chemotherapie.

3. Ergebnisse

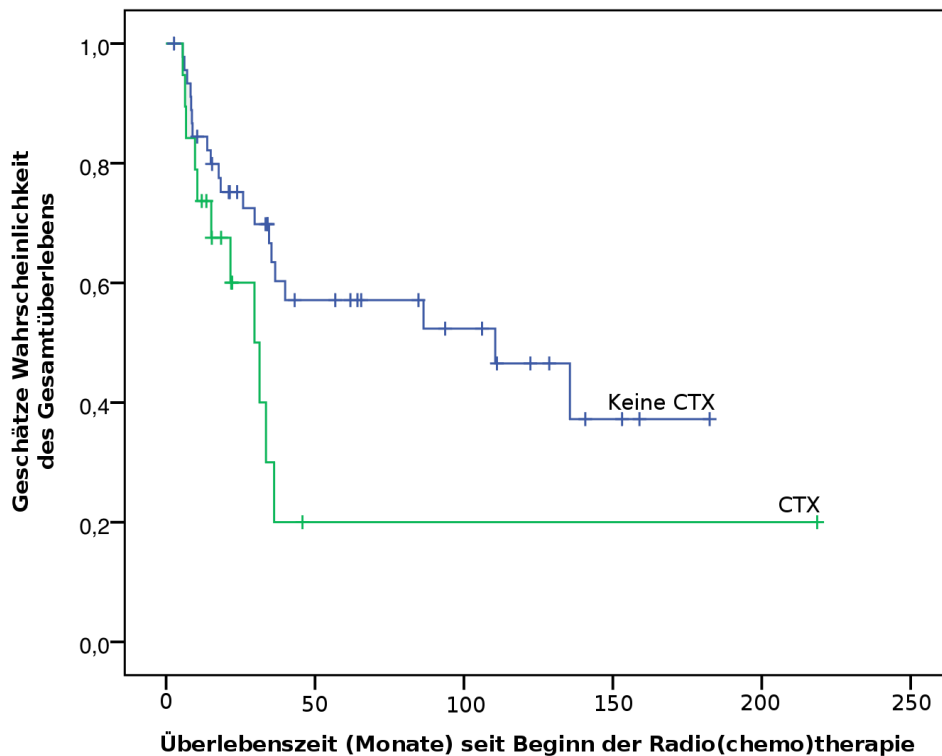
Tabelle 13: Prozentuale Häufigkeit einiger Risikofaktoren bezüglich der Chemotherapie

	CTX	Keine CTX
N1/N2a Status	26,32 %	39,13 %
R0 Status (R-ND)	23,91 %	56,52 %
ECS	68,42 %	56,52 %
Level IV, V	42,11 %	23,9 %

CTX: Chemotherapie, N1/N2a Status: Nodalstatus, R0-Status (R-ND): Resektionsstatus R0 nach Neck dissection, ECS: extrakapsuläre Ausbreitung, Level IV, V: Involvierung der Level 4 und 5 nach Robbins

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 13: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf Chemotherapie



Quelle: eigene Darstellung

3.9 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Bestrahlungsart

Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil einer beidseitigen (COMP-RT) Bestrahlung gegenüber einer einseitigen (UL-RT) Bestrahlung. Das 5 JÜR, die lokale Kontrolle und das RFS waren $44 \% \pm 16 \%$, $58 \% \pm 16 \%$ und $46 \% \pm 8 \%$ für Patienten mit UL-RT sowie $49 \% \pm 8 \%$ ($p = 0,89$), $62 \% \pm 9 \%$ ($p = 0,75$) und $50 \% \pm 15 \%$ ($p = 0,95$) für Patienten mit COMP-RT (s. *Abbildung 14*). Auch eine 3D gegenüber einer 2D Bestrahlung konnte mit $p = 0,576$ kein signifikantes Ergebnis aufweisen. *Tabelle 14* zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich einiger Risikofaktoren.

Tabelle 14: Prozentuale Häufigkeit einiger Risikofaktoren bezüglich der Bestrahlungsart

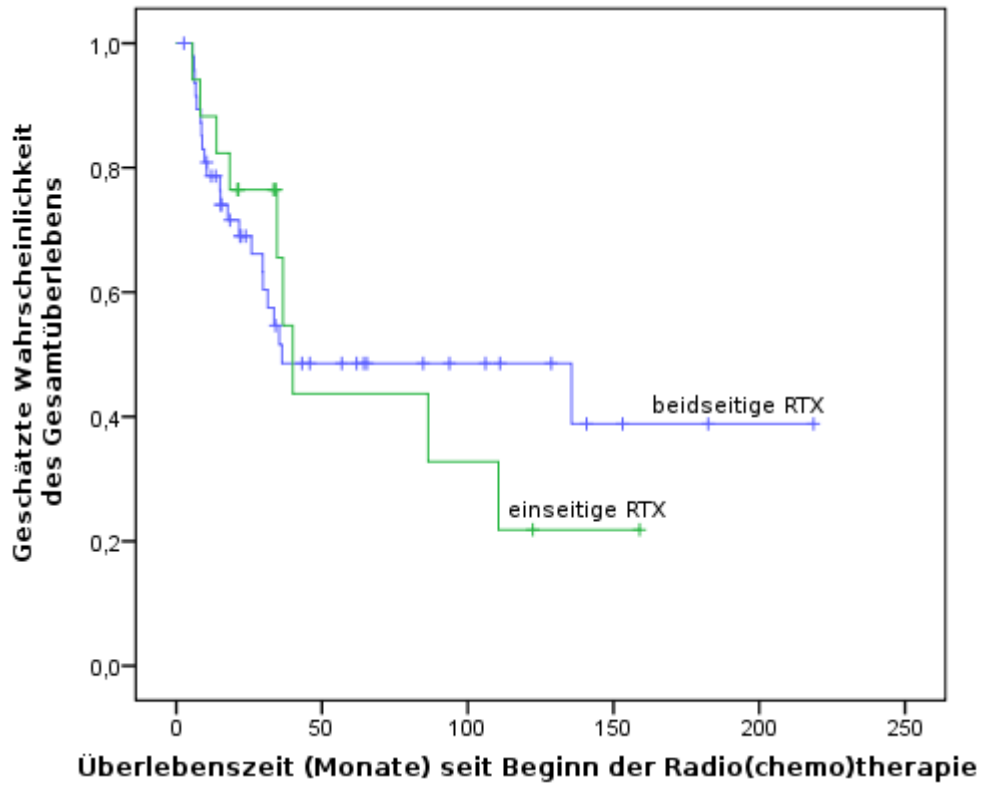
	COMP-RT	UL-RT
N1/N2a Status	29,17 %	18,75 %
R0 Status (R-ND)	62,5 %	14,58 %
ECS	58,33 %	64,71 %
Level IV, V	35,42 %	11,76 %

COMP-RT: bds. Bestrahlung, UL-RT: einseitige Bestrahlung, N1/N2a Status: Nodalstatus, R0-Status (R-ND): Resektionsstatus R0 nach Neck dissection, ECS: extrakapsuläre Ausbreitung, Level IV, V: Involvierung der Level 4 und 5 nach Robbins

Quelle: eigene Darstellung

3. Ergebnisse

Abbildung 14: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Ausmaß des Bestrahlungsfeldes (UL-RT vs. COMP-RT)



Quelle: eigene Darstellung

3. Ergebnisse

3.10 Tabellarische Zusammenfassung der Subgruppen für das Gesamtüberleben/OS und die Lokale Kontrolle/LC

Tabelle 15 zeigt eine Zusammenfassung der verschiedenen Subanalysen.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Subanalysen

Parameter	Anzahl der Patienten	Lokale Kontrolle /LC p-Value	Gesamtüberleben /OS p-Value
Karnofsky Index		0,004	< 0,001
80/90	51		
60/70	14		
ECS		0,029	0,007
Ja	39		
Nein	26		
R-ND (RO vs. R1/R2)		<0,0001	< 0,001
R0	37		
R1	7		
R2	8		
Bestrahlungsplanung		NT	0,576
3D	42		
2D	23		
Bestrahlte Seiten		0,75	0,89
Einseitig (UL-RT)	17		
Beidseitig (COMP-RT)	48		
CTX		0,31	0,051
Ja	19		
Nein	46		
PET		NT	0,366
Ja	46		
Nein	19		
ND		NT	0,083 /0,023
Ja	51		
Nein	14		

3. Ergebnisse

Tonsillektomie		NT	0,392
Ja	55		
Nein	4		
Nodalstatus		0,217	< 0,001 / < 0,001
N1	14		
N2	1		
N2a	9		
N2b	34		
N2c	25		
N3			
Level 4,5 Beteiligung		0,014	0,008
Ja	18		
Nein	47		
Beteiligung mehrerer Level		NT	0,072
Ja	30		
Nein	35		
Nodalstatus low vs.high		0,063	0,021
Low: N1, N2a	23		
High: N2, N2b, N2c, N3	42		
N1 vs. Rest		0,031	NT
N1	14		
Rest	51		

ECS:extrakapsuläre Ausbreitung, R-ND: Resektionsstatus nach neck dissection, CTX: Chemotherapie, PET: Positronenemissionstomografie, ND: Neck dissection, NT = nicht getestet

Quelle: eigene Darstellung

In der multivariaten Analyse waren von den oben genannten Subgruppen Resektionsstatus ($p = 0,031$) und Lymphknotenlevel, d.h. Level IV, V Beteiligung ($p = 0,013$) signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (RFS).

3. Ergebnisse

3.11 Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Entdeckung des Primärtumors nach Therapieende

Insgesamt wurde bei 11 Patienten der Primärtumor nach der Bestrahlung gefunden (s. *Tabelle 16*), wovon ein Primärtumor erst post mortem in der Lunge bei einer Obduktion entdeckt wurde. Es sei erwähnt, dass dieser Patient auch der einzige war, der eine Obduktion erhielt.

Die restlichen 10 Primärtumoren verteilten sich auf folgende Organe: Vier weitere konnten ebenfalls in der Lunge festgestellt werden, einer im Zungengrund, einer im Mundboden und 4 im Pharynx. Alle diese Patienten wurden beidseitig bestrahlt.

Bei Abschluss der Auswertung waren 7 Patienten verstorben und 4 lebten. Von den 4 Patienten, die noch lebten, war bei dreien ein Lungen CA und bei einem ein Zungengrund CA als Primärtumor entdeckt worden.

Bei den Patienten mit Primärtumor im Recessus piriformis und im Oropharynxbereich konnte man nicht sagen, ob es sich nun um ein Rezidiv oder um den okkulten Primärtumor handelt. Deswegen wurden diese sowohl als Rezidiv als auch als fakultativer Primarius betrachtet.

Tabelle 16: Lokalisationen von Primärtumoren nach Therapieende und Überleben

Lokalisation des PT	Anz. der Patienten	Überlebenszeiten in Monaten	Medianes Überleben
Lunge	5	7, 30, 57*, 64*, 85*	57
Zungengrund	1	136*	136
Mundboden	1	106	106
Oropharynx	3	6, 15, (18)	13
Hypopharynx (Rec. Piriformis)	1	(6)	6

* diese Patienten lebten noch bei Abschluss der Auswertung

() bei diesen Patienten konnte nicht eindeutig zwischen Rezidiv und Primärtumor differenziert werden

Quelle: eigene Darstellung

3.12 Analyse der Nebenwirkungen

Akuttoxizität (≥ 3) wurde in 24 % der UL-RT sowie in 52 % der COMP-RT bestrahlten Patienten erfasst. Mucositis II° war die häufigste Akuttoxizität, die in 53 % der UL-RT und

3. Ergebnisse

69 % der COMP-RT bestrahlten Patienten auftrat. *Tabelle 17* zeigt die prozentualen Häufigkeiten der Nebenwirkungen. Insgesamt traten akute und chronische Nebenwirkungen im Bereich von Grad 1 - 4 auf. Nebenwirkungen 5. Grades konnten erfreulicherweise nicht verzeichnet werden. Nebenwirkungen 4. Grades traten insgesamt viermal auf: Bei den akuten Nebenwirkungen hatte ein Patient einen Gewichtsverlust III°-IV° und ein anderer Dysphagie und Mucositis IV°. Diese beiden Patienten hatten auch eine begleitende Chemotherapie. Bei den chronischen Nebenwirkungen 4. Grades handelte es sich zweimal um Xerostomie IV° mit Folgeschäden (Parodontose, Zahnausfall). Xerostomie (60 % \geq 2) war die häufigste chronische Nebenwirkung. Vier Patienten hatten sogar eine schwere Xerostomie (III°, IV°) und weitere 4 entwickelten eine Hypothyreose. Nur einer dieser Patienten war einseitig bestrahlt worden.

Tabelle 17: Nebenwirkungen der Strahlentherapie (Grad 1 - 4)

Organ/Symptom	Gesamthäufigkeit
Dysphagie	53,8 % (n = 35)
Xerostomie	26,2 % (n = 17)
Geschmacksverlust	27,7 % (n = 18)
Haut	66,2 % (n = 43)
Mucositis	64,6 % (n = 42)
Gewicht	23,1 % (n = 15)
Soor	16,9 % (n = 11)
Sonstiges	13,8 % (n = 9)

Quelle. Eigene Darstellung

4. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse, die einen Zeitraum von 22 Jahren umfasst, war, das Outcome von 65 Patienten mit cervicalem CUP Syndrom nach Radio(chemo)therapie zu ermitteln.

Betrachtet man die Literatur, fällt auf, dass die meisten Studien lange Zeitperioden und wenig Patienten umfassen, da das Krankheitsbild relativ selten ist. Oft wurden Patientengruppen evaluiert, die sehr heterogen in Bezug auf Intention und Modalität der Therapie sind.

Die Heterogenität dieser Patienten sowie deren unterschiedliche Einschlussbedingungen in die verschiedenen Studien machen es schwer Schlussfolgerungen über eine optimale Behandlung zu ziehen (Weir et al., 1995). So hat z.B. Issing et al. 2003 auch CUP-Patienten eingeschlossen, die histologisch als Adenocarcinome oder Melanome klassifiziert wurden. Wir haben unser Patientenkollektiv in unserer Studie auf Plattenepithelcarcinome beschränkt, so dass ein etwas homogeneres Kollektiv besteht.

4.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei uns bei 48 %, was vergleichbar ist mit anderen Studien, in denen dieses bei 15 % - 67 % lag (Colletier et al., 1998, Grau et al., 2000, Kirschner et al., 1997, Ligey et al., 2009, Weir et al., 1995). Van der Planken et al. zeigten ein 5 Jahresüberleben von 50 % in einer Gruppe von 44 Patienten (Van den Planken et al., 1997).

Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren war mit 61 % gut mit den Studien von Grau et al. 2000 (51 %) vergleichbar.

4.2 Welche Therapie und in welchem Umfang? - Rolle der Neck dissection und der Bestrahlung

Noch immer gibt es keine optimale Behandlungsstrategie für Patienten mit CUP Syndrom, bei denen heterogene pathologische Bedingungen vorliegen.

In der Studie von Coster et al. wurde für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko, bei denen keine Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase vorlag und die histopathologisch

4. Diskussion

als N1 Stadium eingestuft wurden, eine alleinige Neck dissection als Therapie vorgeschlagen (Coster et al., 1992).

Bei Vorliegen von Risikofaktoren ist jedoch generell akzeptiert, dass im Anschluss an eine Neck dissection eine postoperative Bestrahlung folgt.

Wie ausgedehnt das Bestrahlungsfeld sein sollte (beide Halsseiten inklusive der pharyngealen Schleimhaut oder nur die ipsilaterale Halsseite) ist noch immer umstritten (Ligey et al., 2009, Rube et al., 2009, Weir et al., 1995).

In einer retrospektiven Studie mit 95 Patienten (N2c Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen) konnten Ligey et al. 2009 keinen Unterschied für das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben in Bezug auf ein- oder beidseitige Bestrahlung finden. Die 5 Jahresüberlebensrate betrug für das Gesamtkollektiv 24 %, für die einseitig bestrahlten Patienten 22 % und für die beidseitig bestrahlten Patienten 23 % ($p = 0.944$).

Auch Weir et al. 1995 konnten in ihrer Studie keinen Überlebensvorteil für beidseitig bestrahlte Patienten konstatieren. Ihr Patientenkollektiv umfasste 144 Personen, wovon 85 Patienten einseitig (UL-RT) und 59 Patienten beidseitig (COMP-RT) bestrahlt wurden. Das jeweils 5- bzw. 3- Jahresüberleben von Patienten mit COMP-RT lag bei 63 % und 48 % und das der Patienten mit UL-RT bei 46 % und 37 %. Mit einem p-wert von 0,07 konnte im *Log Rank Test* jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil für COMP-RT Patienten gezeigt werden. Es gab aber einen Trend fortgeschrittenere Stadien eher nur einseitig zu bestrahlen, was die niedrigeren Überlebensraten der unilateral bestrahlten Patienten erklären könnte.

Die Studie von Reddy und Marks konnte ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit COMP-RT finden, obwohl sie feststellten, dass die lokale Kontrolle auf der kontralateralen Seite bei COMP-RT Patienten signifikant besser war als bei UL-RT Patienten (Reddy and Marks, 1997).

In der dänischen Studien von Grau et al. erhielten 224 Patienten eine COMP-RT und 26 eine UL-RT. Patienten, die mit UL-RT behandelt wurden, hatten ein 1,9 -fach höheres Risiko für ein Lokalrezidiv als Patienten mit COMP-RT ($p = 0,05$). Bezogen auf das Gesamtüberleben konnte jedoch kein signifikanter Vorteil der COMP-RT ($p = 0,10$) gezeigt werden (Grau et al., 2000).

Die einseitige Bestrahlung (UL-RT) hat den großen Vorteil, dass sie weniger Toxizität

4. Diskussion

besitzt und damit geringere akute und chronische Nebenwirkungen hervorruft. Dies minimiert die gesamte Bestrahlungsmorbidität. Dies konnte auch anhand unseres Patientengutes gezeigt werden: Sowohl Akuttoxizität als auch Langzeitnebenwirkungen fanden sich bei Patienten, die mit COMP-RT bestrahlt worden waren, häufiger. Ob das auch auf eine beidseitige Bestrahlung mithilfe der IMRT zutrifft, bleibt zu untersuchen.

Bei COMP-RT wird als Vorteil aufgeführt, dass sich durch das größere Bestrahlungsvolumen die Wahrscheinlichkeit den okkulten Primärtumor in der Mucosa des Pharynxschlauches mitzubestrahlen größer ist und man potentiellen lokoregionären Rezidiven vorbeugt (Grau et al., 2000).

Colletier et al. beobachteten allerdings, dass nach COMP-RT mehr Primärtumoren evident wurden als nach UL-RT (8 vs. 6) (Colletier et al., 1998). Auch Coster et al. und Grau et al. konnten keine Evidenz zeigen für die Bestrahlung der gesamten Pharynxmucosa in Bezug auf das Auftreten von Primärtumoren (Coster et al., 1992). Unsere Ergebnisse bestätigen dies, da alle 10 Patienten, bei denen ein Primärtumor im Anschluss gefunden wurde, mit COMP-RT bestrahlt worden waren. Bei Grau et al. waren zwar mehr Primärtumoren in der UL-RT Gruppe als in der COMP-RT Gruppe (27 vs. 16) evident geworden; es konnte jedoch keine Signifikanz für dieses Ergebnis gezeigt werden. Grau führt aber an, dass die mucosale Effektivität der einseitigen Bestrahlung auch darin liegen könnte, dass unbeabsichtigt auch immer ein kleiner Teil der Mucosa mitbestrahlt werde (Grau et al., 2000).

Weder in einem UL-RT noch in einem COMP-RT Bestrahlungsfeld, lagen bei uns 5 der 11 evidenten Primärtumoren, die sich in der Lunge befanden.

Passend zur oben zitierten Literatur, fand sich auch in unserer Studie kein Benefit der COMP-RT im Vergleich zur weniger toxischen UL-RT in Bezug auf das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle oder das rezidivfreie Überleben. Nur ein Patient von 17, die mit UL-RT bestrahlt wurden, entwickelte ein Lymphknotenrezidiv auf der kontralateralen Seite. Während hingegen 5 von 48 der mit COMP-RT bestrahlten Patienten ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld entwickelten. Insgesamt entwickelten 5, die mit COMP-RT und 3 Patienten, die mit UL-RT bestrahlt wurden, ein Rezidiv.

Obwohl es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (OS), der lokalen Kontrolle (LC) und im rezidivfreien Überleben (RFS) zwischen COMP-RT und UL-RT

4. Diskussion

Patienten gab, existierten zwei Faktoren, die eine Bias nahe legen: Zum einen hatten Patienten mit COMP-RT häufiger eine Involvierung von Lymphknotenmetastasen in Level IV und V (11,76 % vs. 35,42 %). Zum anderen wurden alle Patienten mit einem Nodalstatus von N3 oder N2c mit COMP-RT behandelt.

Ob man nun die Bestrahlung in 2D oder 3D bzw. IMRT durchführt, ist ebenfalls ein Aspekt, der in letzter Zeit vermehrt in der Literatur diskutiert wird.

Nach unserem Wissen konnten Ligey et al. 2009 als einzige in uni- und multivariater logistischer Regression demonstrieren, dass Patienten, die mit 3D bzw. IMRT behandelt wurden, ein besseres Überleben und eine bessere lokale Kontrolle hatten als Patienten, die mit 2D Bestrahlung therapiert wurden ($p = 0,026$). Beldi et al. 2007 fanden in der univariaten Analyse ein besseres Gesamtüberleben für Patienten mit 3D Bestrahlung und erklärten, dass dieses Ergebnis wahrscheinlich durch eine Selektionsbias zustande käme: In den 1980er Jahren erhielten Patienten nur 2D Radiotherapie und damals seien die Technik und die diagnostischen Möglichkeiten noch nicht so gut gewesen. So dass z.B. auch oft distale Metastasen nicht entdeckt werden konnten und deshalb die Prognose insgesamt schlechter ausgefallen sei.

2008 untersuchten Madani et al. 2008 in ihrer Studie, wie sich die Bestrahlungstechnik (IMRT vs. 2D) auf Toxizität, Rückfallrate und Gesamtüberleben auswirkt, wobei 23 Patienten eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erhielten und 18 Patienten eine konventionelle. Hierbei konnte kein Vorteil für die lokale Kontrolle oder das Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Rate der Akut- und Spätnebenwirkungen der Bestrahlungstherapie war jedoch signifikant niedriger in der IMRT Gruppe.

Bei uns wurden 42 Patienten in 3D und 23 in 2D Technik bestrahlt. Wir konnten ebenfalls keinen Vorteil für das Gesamtüberleben feststellen. Da wir in diesem Zusammenhang nicht auf Nebenwirkungen untersucht haben, können wir diesbezüglich leider keine Aussage treffen.

Zwei unserer 3D bestrahlten Patienten wurden mit IMRT behandelt. Die IMRT bietet bei Patienten mit cervicalem CUP Syndrom den Vorteil einer möglichen Schonung der kontralateralen Glandula parotis bei einseitigem LK-Befall und beidseitiger Bestrahlung und damit die Chance der Reduktion bzw. Vermeidung einer ausgeprägten Xerostomie. Andererseits besteht durch sie natürlich auch die Gefahr eines „*geographic miss*“, einer

4. Diskussion

Aussparung bzw. Unterdosierung des unbekanntes Primarius (Rübe et al., 2009). Dieses Verfahren sollte deshalb weiter ausführlich in retrospektiven Studien untersucht werden.

4.3 Rolle der Chemotherapie

Eine begleitende Chemotherapie zeigte bei uns keine Überlebensvorteile oder Unterschiede in der lokoregionären Kontrolle. Patienten ohne Chemotherapie hatten ein medianes Überleben von 111 Monaten, während hingegen Patienten mit Chemotherapie ein medianes Überleben von 31 Monaten aufwiesen ($p = 0,051$).

Die niedrigeren Überlebensraten von Patienten mit Chemotherapie sind wahrscheinlich auf eine Selektionsbias zurück zu führen, da meistens diejenigen Patienten eine Chemotherapie erhielten, die einen fortgeschrittenen Nodalstatus, extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastase oder einen R1/ R2 Status in der vorher stattgefundenen Operation hatten.

Auch Ligey et al. konnten keine Unterschied auf Gesamtüberleben oder lokale Kontrolle mit Chemotherapie feststellen (Ligey et al., 2009).

Keinen klaren Vorteil für eine begleitende Chemotherapie wurde ebenfalls in den Studien von Kischner et al. gefunden. 11 von 64 Patienten mit CUP Syndrom, die eine begleitende Chemotherapie (Cisplatin und Fluoruracil) zusätzlich zur Operation und Bestrahlung (COMP-RT) erhielten, hatten ein niedrigeres Gesamtüberleben als Patienten, die nur Operation und Bestrahlung bekamen (Kirschner et al., 1997).

Nur De Braud et al. 1989 stellten in ihren Studien Vorteile für das Gesamtüberleben ($p = 0,025$). durch eine Chemotherapie fest: Patienten mit fortgeschrittener Krankheit (N3 Status) mit Chemotherapie hatten eine höhere komplette Remissionsrate (*complete remission, CR*) (81% vs. 60%) und eine bessere Überlebenszeit (37 + Monate vs. 24 Monate) als diejenigen, die keine Chemotherapie erhielten. Da diese Ergebnisse allerdings nur für Patienten mit einem N3 Status bestätigt sind, widersprechen sie sich somit nicht mit unseren Ergebnissen. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv mit 23 N3 Patienten bei De Braud sehr klein und seine Patientenauswahl sehr heterogen, so dass diese Ergebnisse nicht besonders repräsentativ sind.

Weiter zu untersuchen wäre die Rolle der Chemotherapie auch für ein Patientenkollektiv, das bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen aufweist.

4.4 Rolle potentiell prognostischer Faktoren

4.4.1 ECS – Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase

Die Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastase konnte bei uns sowohl für das OS, die LC als auch für das RFS als signifikant prognostischer Faktor bestätigt werden. Auch Colletier et al. konnten zeigen, dass die 5 Jahres LC bei 87 Patienten mit Kapselüberschreitung bei 84 % lag, während hingegen die 49 restlichen Patienten, die keine Kapselüberschreitung hatten, 100 % in der lokoregionären Kontrolle aufwiesen ($p = 0,004$)(Colletier et al., 1998).

Dass bei all unseren 9 Patienten, die ein lokales Rezidiv bekamen, auch eine Kapselüberschreitung vorlag, bestätigt diese Hypothese. Diese Ergebnisse konnten auch bei anderen Autoren wie z.B. Hauswald et al. 2008 und Ligey et al. 2009 bestätigt werden.

4.4.2 Allgemeinzustand (Karnofsky Index)

Sowohl für das Gesamtüberleben ($p < 0,001$) als auch für die lokale Kontrolle ($p = 0,004$) zeigte sich, dass der Karnofsky Index ein signifikant wichtiger prognostischer Faktor ist. Ligey et al. 2009 und Grau et al. 2000 fanden ebenfalls heraus, dass der Allgemeinzustand ein signifikant wichtiger Faktor für die Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens ist. Allerdings benutzten sie als Maß für den Allgemeinzustand den *WHO Performance Status* und nicht den *Karnofsky Index*. Diese Indizes sind aber durchaus miteinander vergleichbar. Nach unseren Erkenntnissen sind wir somit die ersten in der Literatur die das Gesamtüberleben und die lokale Kontrolle mit dem *Karnofsky Index* korreliert haben.

4.4.3 Neck dissection und Resektionsstatus

Die Studie von Hauswald et al. 2008 zeigte wie wichtig der Resektionsstatus ist. Bei siebenunddreißig R0 (44 %), fünf R1 (6 %) und neunzehn R2 (23 %) resezierten Patienten, betrug die mediane Überlebenszeit nach kompletter Resektion (R0) 46 Monate und bei lokalem residualem Tumor (R1 und R2) 10 Monate ($p = 0,0026$). Auch wir fanden für diesen Faktor eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben ($p < 0,001$) und können diese Ergebnisse somit bestätigen.

Die oben genannte Studie und eine weitere (Ligey et al., 2009) wiesen auch auf einen

4. Diskussion

signifikanten Vorteil für die Neck dissection allgemein hin, indem sie Patienten mit und ohne vorher stattgefundenener Neck dissection verglichen. Wir konnten keinen signifikanten Vorteil für das Überleben der Patienten mit Neck dissection finden ($p = 0,083$). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei uns 10 Patienten anstelle einer Neck dissection eine alleinige Lymphknotenexstirpation bekamen. Da diese Patienten oft auch einen geringeren Nodalstatus hatten, könnte eine kleine Selektionsbias vorliegen.

4.4.4 Nodalstatus

Der Nodalstatus wurde von vielen Autoren als wichtiger prognostischer Faktor identifiziert (Colletier et al., 1998, Grau et al., 2000, Hauswald et al., 2008, Issing et al., 2003, Ligey et al. 2009, Weir et al., 1995). Kritisch zu betrachten ist dabei, dass viele Autoren unterschiedlich vorgegangen sind: Colletier et al. 1998 betrachteten Patienten mit einem befallenen Lymphknoten gegenüber solchen mit mehreren befallenen Lymphknoten. Hauswald et al. 2008 betrachteten nur N2 und N3 Patienten. Während hingegen Ligey et al. 2009 N3 Patienten mit dem Rest des Patientengutes (N1, N2a, N2b) verglichen.

Unsere Analyse ähnelt diesbezüglich am meisten der von Issing et al. 2003, der N1 Patienten gegenüber N2/ N3 Patienten untersuchte.

Bei Vergleich eines niedrigen nodalen Status (N1/ N2a) mit dem höheren (N2b - N3), fanden wir ein signifikant besseres Überleben für Patienten der ersten Gruppe. Die 5 JÜR und die LC waren für Patienten mit einem niedrigen Nodalstatus (N1/ N2a) jeweils $65 \% \pm 11 \%$ und $75 \% \pm 10 \%$ sowie für Patienten mit einem höherem Nodalstatus (N2b/ N2c/ N3) $38 \% \pm 9 \%$, und $50 \% \pm 11 \%$. Damit war der Nodalstatus ein signifikanter Faktor ($p = 0,021$) für das Gesamtüberleben.

C. Grau beschrieb den Nodalstatus in seiner dänischen Studie sogar als wichtigsten prognostischen Faktor für die lokoregionäre Tumorkontrolle. Er beobachtete eine lokoregionale Kontrolle (LC) von 58 % bei N1, 50 % bei N2 und 30 % bei N3 Patienten ($p < 0,0001$) (Grau et al., 2000).

4.4.5 Lymphknotenlevel bzw. mögliche Lokalisation eines okkulten Primarius

In unseren Analysen fanden wir heraus, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die teilweise oder ganz auch in den Leveln IV und V lokalisiert waren, eine schlechtere Prognose haben als solche, deren Lymphknotenmetastasen sich auf die Level I bis III verteilten.

4. Diskussion

Die 5 JÜR, die LC und das RFS waren für Patienten, die Lymphknotenmetastasen in Level I - III hatten jeweils $57 \% \pm 9 \%$, $68 \% \pm 9 \%$, und $56 \% \pm 8 \%$ während bei Lymphknotenmetastasen, die auch in Level IV oder V lagen diese Werte jeweils $24 \% \pm 11 \%$ ($p = 0,008$), $48 \% \pm 13 \%$ ($p = 0,014$) und $25 \% \pm 11 \%$ ($p = 0,005$) lagen. Eine Erklärung dafür wäre, dass Lymphknotenmetastasen in den Leveln IV und V häufig ein okkultes Bronchial- oder Ösophaguscarcinom als Primärtumor haben und HNO-Tumoren in zwei Drittel der Fälle mit einem hochzervikalen Befall einhergehen (also mit dem Befall der Level I - III) (Kirschner et al., 1997, Rube et al. 2009).

In den Analysen von Issing et al. 2003 fanden die Autoren ebenfalls ein besseres Überleben für Patienten mit Metastasen in der jugulodigastrischen Region (Level II) oder im jugulären Areal (Level III) als für solche mit Metastasen in der supraclaviculären Region (Level IV) heraus ($p = 0,005$). Auch Kirschner et al. konnten ähnliche Ergebnisse aufweisen: Patienten mit Metastasenbefall in den Leveln I - III zeigten ein 5-Jahrestumorspezifisches Überleben von $63,2 \%$ und Patienten mit Level IV Befall eines von 9% (Kirschner et al., 1997).

Grau et. al. 2000 fanden zwar keine Assoziation der Lymphknotenlevel mit dem Überleben, allerdings untersuchten sie nur die Level I – III.

4.4.6 Rolle der Tonsillektomie

Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass eine ein- oder beidseitige Tonsillektomie die Prognose von Patienten mit CUP Syndrom verbessert (Hauswald et al., 2008, Issing et al., 2003, Lapeyre et al., 1997).

Lapeyre et al. 1997 forderten in ihren wissenschaftlichen Publikationen, dass die bilaterale Tonsillektomie besonders dann durchgeführt werden sollte, wenn die Lymphknotenmetastasen in Level I, II oder III sitzen.

Wir können diese Forderung leider nicht bestätigen, da bei unseren Studien kein signifikanter Vorteil für das Überleben durch eine Tonsillektomie festgestellt werden konnte ($p = 0,392$).

Dabei erhielten bei uns $84,6 \%$ ($n = 55$, $16,9 \%$ einseitig, $49,2 \%$ beidseitig, $18,5 \%$ bereits in der Kindheit) der 65 Patienten eine Tonsillektomie. Bei Issing et al., die ebenfalls die Tonsillektomie befürworten, lagen auch 90% der evident gewordenen Primärtumoren ($n=36$) im HNO-Bereich, wovon der größte Anteil Karzinome in den Tonsillen ($n = 7$,

4. Diskussion

19,4 %) waren. Von diesen konnten 2 durch eine diagnostische Tonsillektomie und 5 durch die routinemäßigen Biopsien gefunden werden. Wir hingegen hatten unter unseren Primärtumoren kein einziges Tonsillenkarcinom, so dass sich die Frage stellt, ob diese Patientenkollektive vielleicht zu heterogen sind.

Ein weiterer Punkt, weshalb wir keine primären Tonsillenkarcinome in unserer Studie hatten, könnte auch sein, dass bei uns diese Karcinome als Tonsillenkarcinome und nicht als CUP klassifiziert und behandelt worden sind, da man diese Diagnose bereits nach Tonsillektomie bzw. Panendoskopie stellt und nicht erst nach Bestrahlung. Diese Betrachtungsweise würde darlegen, warum bei uns eine Tonsillektomie keine Vorteile für das Überleben ergab.

Ob eine Tonsillektomie sinnvoll ist oder nicht, bleibt deswegen bei uns leider ungeklärt.

4.4.7 FDG-PET – PET als Standard Work-up?

Auch dieses, relativ moderne diagnostische Verfahren, ist noch immer ein umstrittenes Thema. Während einige Autoren sich klar für die PET aussprechen (Regelink et al., 2002, Rusthoven et al. 2004), stellen andere diese nach wie vor in Frage und befürworten keine generelle Empfehlung für Patienten mit cervicalen Metastasen bei unbekanntem Primärtumor (Nieder et al. 2001).

Rusthoven et al. 2004 fanden in einem 16 Studien umfassenden Review mit insgesamt 302 Patienten heraus, dass die PET in 24,5 % der Fälle nach dem konventionellem Work-up mit Panendoskopie, CT und MRT einen Primärtumor detektieren konnte.

Mit einer Spezifität von 74,9 % konnte die PET bei ihnen im Vergleich zu anderen Studien (Fogarty et al. 2003 63,5 % und Nieder et al. 2001 62 %) verbessert präsentiert werden. Dennoch bleibt die Spezifität immer noch relativ gering und stellt damit eine der größten Schwächen der PET Untersuchung dar. Gerade die Art bzw. die Lokalisation des Primärtumors ist wichtig für die entsprechende Therapie und damit auch für das Zielvolumen der Bestrahlung, denn dadurch kann die therapie-assoziierte Morbidität sinken, indem man eventuell große Gebiete der Mucosa bei der Bestrahlung auslassen kann.

Als Gründe für eine hohe falsch-positive Rate werden z.B. der hohe physiologische Uptake der Tonsillen, reaktiver Lymphknoten, das „muscle of mastication“ Phänomen sowie granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose, benigne Tumoren und

4. Diskussion

Speicheldrüsen angegeben (Fogarty et al., 2003).

Auch das oben genannte Review fand die höchste falsch-positive Rate für Primärtumoren bei den Tonsillen (39,8 %) und begründete dies damit, dass entzündete Areale in Tonsillen eine erhöhte Traceraufnahme zeigen würden. Dass dies zu vermehrten diagnostischen Interventionen wie Biopsien z.B. führe und damit auch zu erhöhten Kosten und zu einer erhöhten Morbidität, wurde ebenfalls angegeben.

Die höchste falsch-negative Rate fanden Rusthoven et al. 2004 bei den Zungenbasis Carcinomen (Sensitivität 79,3 %), was sie auf die physiologisch höhere Basis des Traceraufnahmelevels wegen des Sprechens und Schlucken zurückführten.

Sowohl Rusthoven als auch Mendenhall et al. fanden heraus, dass die häufigste Primärtumorlokalisation in der Kopf-Hals-Region die Tonsillen (43 %) sowie die Zungenbasis (39 %) waren (Mendenhall et al. 1998). Ihrer Meinung nach seien Primärtumoren vor allem deshalb weniger in Hypo- und Nasoharynx sowie Larynx lokalisiert, weil man diese eher durch konventionelle Diagnostik wie Panendoskopie, CT und MRT finden würde.

Weitere Kriterien, die gegen die routinemäßige Verwendung der PET sprechen, sind Kosten und Verfügbarkeit. Diese liegen je nach Land und Krankenhaus zwischen 1350 und 2000 \$ (Rusthoven et al. 2004). Des Weiteren gibt Rusthoven et al. 2004 an, dass auch die bildliche Auflösung der PET mit ca. 3 - 5 mm noch nicht so gut wie die einer MRT Untersuchung sei.

Zu beachten ist bei dem Vergleich zwischen der oben genannten PET Studien mit unserer Studie, dass wir unsere Patienten bei Primärtumorfund in Panendoskopie, CT, MRT oder auch PET aus dieser Studie ausgeschlossen haben. Dies liegt daran, dass diese dann für uns nicht mehr vergleichbar gewesen wären mit Patienten, die als CUP Syndrom bestrahlt worden sind. Da man sie dann Primärtumor spezifisch z.B. als Tonsillen oder Larynx Carcinom nach den üblichen Empfehlungen behandelt hätte. Die Primärtumoren, die bei uns gefunden wurden, sind alle erst nach der Bestrahlung als CUP Syndrom evident geworden. Dies kann natürlich auch erklären, warum bei uns beispielsweise teilweise ganz andere Primärtumoren häufiger waren als bei Mendenhall et al. 1998. Wir haben versucht herauszufinden, ob es auch einen Vorteil für das Überleben der Patienten gibt, falls eine PET durchgeführt wurde, obwohl kein Primarius gefunden werden konnte. Dies war nicht der Fall. In diesem Sinne wäre die PET eher zur Fernmetastasendetektierung sinnvoll und

4. Diskussion

dann zur Abwägung, ob es zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie geben sollte. Wir empfehlen deshalb, weiterhin das standardisierte Work-up mit CT, MRT und Panendoskopie und legen wie Nieder et al. 2001 nahe, die PET nicht generell einzusetzen. Wir sind der Ansicht, dass diese Untersuchungsmethode in Erwägung gezogen werden muss, aber aufgrund der noch immer vorhandenen Kritikpunkte gut abgewägt werden sollte.

Nieder et al. 2001 gibt auch an, dass es viel häufiger Rezidive bei CUP Syndrom gibt, als, dass Primärtumoren detektiert werden können, so dass das Ausmaß des diagnostischen und therapeutischen Managements kritisch betrachtet werden sollte.

4.5 Ausblick – Cut Down A Tree To Get An Apple? (Fragestellung nach Nieder et al. 2001)

Da es sich bei cervicalem CUP Syndrom um ein Krankheitsbild handelt, das sich sehr unterschiedlich darstellen kann, wird es notwendig sein, in Zukunft diese Unterschiedlichkeiten genauer zu definieren und in homogeneren Patientenkollektiven zu untersuchen, um wirklich klare Aussagen bezüglich des Krankheitsverlaufes und der jeweils optimalen Therapie zu machen. Sehr gut wäre auch eine prospektive Studie, um das Work-up bzw. Leitlinien zu definieren. Da es sich um ein eher seltenes Krankheitsbild handelt, ist dies allerdings ein schwieriges Unterfangen. Ein Versuch der EORTC Arbeitsgruppe wurde bereits unternommen, ist jedoch aufgrund zu weniger Patienten gescheitert (Ligey et al., 2009). Gerade in Bezug auf das Ausmaß der Strahlentherapie, wäre eine standardisiertere Strategie empfehlenswert. Ein klares Vorgehen und eine optimale Therapie verbessern die Arzt - Patienten Beziehung und helfen vor allem durch mehr Sicherheit Vertrauen auf beiden Seiten zu schaffen. Dadurch, dass das CUP-Syndrom so selten ist und man den Krankheitsverlauf so schwer einschätzen kann, ist dies sehr belastend für den Patienten. Es wird in Zukunft auch immer wichtiger werden die Lebensqualität in Bezug auf das Ausmaß von Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen. Das bedeutet für die Ärzte sich gut zu überlegen, ob ein angestrebtes Verfahren sinnvoll für den Patienten ist oder nicht. Man sollte sich also immer die Fragen stellen, ob eine Untersuchung oder eine Therapie das Leben des Patienten auch auf menschenwürdige, d.h. die Lebensqualität berücksichtigende Weise verlängert.

5. Zusammenfassung

Zervikale Metastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP, *cancer of unknown primary*) sind ein seltenes Krankheitsbild, bei dem es immer noch keinen einheitlichen Konsens über das diagnostische und therapeutische Vorgehen gibt und das damit weiterhin eine große onkologische Herausforderung darstellt.

Therapeutisch wird in der Regel eine Lymphknotenexstirpation, meist in Form einer „*Neck dissection*“, durchgeführt, der im Anschluss eine Bestrahlung mit oder ohne begleitender Chemotherapie folgt.

Die bestrahlte Region kann sich dabei auf beide Halsseiten sowie die supraklavikulären Lymphknotenregionen ausdehnen (sog. *COMP-RT*) oder auf die befallene Halsseite beschränkt bleiben (*UL-RT*). Mit der beidseitigen Bestrahlung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einen okkulten Primärtumor mitzubestrahlen. Jedoch liegen dabei Große Teile des Pharynxschlauches inklusive der Mucosa mit im Bestrahlungsfeld.

Diese Arbeit befasst sich mit dem „*Outcome*“ von 65 Patienten, die mit der Diagnose zervicales CUP-Syndrom, von 1988 - 2009 am Klinikum rechts der Isar in München eine Radio-(chemo-)therapie erhielten.

Dabei wurde retrospektiv das Gesamtüberleben, die lokale Kontrolle und das rezidivfreie Überleben sowie potentiell prognostische Faktoren untersucht.

Ebenfalls wurde das Ausmaß der Aggressivität der Therapie (begleitende CTX, *COMP-RT* oder *UL-RT*) in Bezug auf die Nebenwirkungen betrachtet.

Nach einem medianen „*Follow up*“ von 64 Monaten (3 – 219 Monate) war die geschätzte 2-, 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensrate (OS, overall survival) 71 % ± 6 %, 48 % ± 7 % and 40 % ± 8 %. Das mediane Gesamtüberleben war 40 Monate (95 % CI: 0.0 - 105 Monate). Die lokale Kontrolle betrug nach 2 und 5 Jahren 71 % ± 6 % und 61 % ± 8 %.

Das rezidivfreie Überleben lag nach 2 und 5 Jahren jeweils bei 58 % ± 6 % und 48 % ± 7 %.

Extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen, Karnofsky Index (60/70 vs.

5. Zusammenfassung

80/90), Resektionsstatus (R0 vs. R1/R2) und Lymphknotenlevel (I-III vs. IV-V) waren signifikante Faktoren, die das OS, die lokale Kontrolle und das RFS in der univariaten Analyse beeinflussten.

Ein limitierter Nodalstatus (N1/ N2a vs. N2b/ N2c/ N3) hatte einen signifikanten Einfluss auf das OS.

Ein Vorteil der COM-RT gegenüber der UL-RT konnte nicht gezeigt werden.

Ob ein aggressiveres Vorgehen auch in Bezug auf Nebenwirkungen und Lebensqualität der Patienten notwendig ist, muss weiterhin kritisch evaluiert werden.

Durch prospektive Studien könnte ein standardisiertes Management dieser Erkrankung definiert werden, um deren Mortalität zu senken.

Literaturverzeichnis

[1] Abbruzzese, J.L., Abbruzzese, M.C., Hess, K.R., Raber, M.N., Lenzi, R., Frost, P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J. Clin. Oncol.* 12 (1994) 1272-1280.

[2] Alber, M., Thorwarth, D., Ganswindt, U., Belka, C. Fluenzmodulierte Strahlentherapie (IMRT). In: „Radioonkologie, Band 1, Grundlagen“. Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München – Wien - New York, 2009, 2.Auflage, 189-201.

[3] Barker, C.A., Morris, C.G., Mendenhall, W.M. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Am. J. Clin. Oncol.* 28 (2005) 2445-2448

[4]. Begum, S., Gillison, M.L., Ansari-Lari, M.A., Shah, K., Westra, W.H. Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin. Cancer. Res.* 9 (2003) 6469-6475.

[5] Begum, S., Gillison, M.L., Nicol, T.L., Westra, W.H. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin. Cancer. Res.* 13 (2007) 1186-1191.

[6] Beldi, D., Jereczek-Fossa, B.A., D'Onofrio, A., Gambaro, G., Fiore, M.R., Pia, F., Chiesa, F., Orecchia, R., Krengli, M. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 69 (2007) 1051-1058.

[7] Bönninghaus, H.G., Lenarz, T.H. Kapitel 11.4.2. Mundhöhle und Pharynx, Malignome, 232-233,, 278-279, Kapitel 20.4.2. Lymphknotenmetastasen, 321-322, Kapitel 20.4.3. CUP-Syndrom 322. In: „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“ Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007, 13. überarbeitete Auflage

- [8] Boscolo-Rizzo, P., Gava, A., Da Mosto, M.C.: Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined-modality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 14 (2007) 1575-1582.
- [9] Budach, V., Stromberger C., Werner J.A. Rachen. In: „Radioonkologie, Klinik, Band II“ Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York, 2009, 2.Auflage, 164-206.
- [10] Califano, J., Westra, W.H., Koch, W., Meininger, .G, Reed, .A, Yip, L., Boyle, J..O, Lonardo, F., Sidransky, D. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J. Natl. Cancer. Inst.* 91 (1999) 599-604.
- [11] Colletier, P.J., Garden, A.S., Morrison, W.H., Goepfert, H., Geara, F., Ang, K.K. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck.* 20 (1998) 674-681.
- [12] Coster, J.R., Foote, R.L., Olsen, K.D., Jack, S.M., Schaid, D.J., DeSanto, L.W. Cervical node metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1992) 743-749.
- [13] De Braud, F., Heilbrun, L.K., Ahmed, K., Sakr, W., Ensley, J.F., Kish, J.A., Tapazoglou, E., al-Sarraf, M. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Advantages of an aggressive treatment. *Cancer.* 64 (1989) 510-515.
- [14] De Braud, F., Al-Sarraf, M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumour site of the neck. *Semin. Oncol.* 20 (1993) 273-278.
- [15] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Charlson Komorbiditäts-Index, <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der->

arbeitskreise/geriatriische-onkologie/Charlson.pdf (Stand 28.12.2013)

[16] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), ICD-10-GM Version 2014, www.dimdi.de (Stand: 28.12.2013)

[17] Dunst, J., Sauer, R., Weidenbecher, M. Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor. *Strahlentherapie und Onkologie*. 164 (1988) 129-135.

[18] Erkal, H.S., Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Villaret, D.B., Stringer, S.P. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50 (2001) 55-63.

[19] Feinemesser, R., Miyazaki, I., Cheung, R., Freeman, J.L., Noyek, A.M., Dosch, H.M. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N. Engl. J. Med.* 326 (1992) 17-21.

[20] Fletcher, G.H., Jesse, R.H., Jr., Lindberg, R.D., Westbrook, K.C. Neck nodes. In: „Textbook of Radiotherapy“, Fletcher, G.H., (Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1980, third edition, 249-271.

[21] Fogarty, G.B., Peters, L.J., Stewart, J., Scott, C., Rischin, D., Hicks, R.J. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from unknown primary tumor. *Head Neck*. 25 (2003) 138-145.

[22] Fleckenstein, K. CUP-Syndrom. In: „Strahlentherapie“, Wannemacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, 1. Auflage, 431-435.

[23] Freeman, D., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Million, R.R. Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: is mucosal radiation necessary? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1992) 889-890.

- [24] Glymne-Jones, R.G., Anand, A.K., Young, T.E., Berry, R.J. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the rule of radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18 (1990) 289-294.
- [25] Grau, C., Johansen, L.V., Jakobsen, J., Geertsen, P., Andersen, E., Jensen, B.B. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumors. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother. Oncol.* 55 (2000) 212-219.
- [26] Haas, I., Hoffmann, T.K., Engers, R., Ganzer, U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary CUP. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 259 (2002) 325-333.
- [27] Hanasono, M.M., Kunda, L.D., Segall, G.M., Ku, G.H., Terris, D.J. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 109 (1999) 880-885.
- [28] Hansen, H.H., Daugaard, G. Management of carcinoma of unknown primary site (CUP), any changes? *Ann. Oncol.* 12 (2001) 431-432.
- [29] Harper, C.S., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Stringer, S.P., Cassisi, N.J., Million, R.R. Cancer in the neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck.* 12 (1990) 463-469.
- [30] Hauswald, H., Lindel, K., Rochet, N., Debus, J., Harms, W. Surgery with Complete Resection Improves Survival in Radiooncologically Treated Patients with Cervical Lymph Node Metastases from Cancer of Unknown Primary. *Strahlenther. Onkol.* 184 (2008) 150-156.
- [31] Hossfeld, D.K., Wittekind, C.H. Metastasen bei unbekanntem Primaertumor. Das CUP-Syndrom. *Dtsch. Ärztebl.* 102 (2005) 904-907.

[32] Ihrler, S., Weiler, C., Tumorentitäten und pathologische Grundlagen. In: „Manual Kopf-Hal-Malignome“, Mast, G., Zimmermann, F., Ihrler, S., Matthias, C., Kolk, A. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2009, 4. Auflage, 1-8.

[33] Issing, W.J., Taleban, B., Tauber, S. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of the head and neck region with unknown primary. A survey of 167 patients. *Laryngol. Rhinol.Otol.* 82 (2003) 659-665.

[34] Jereczek-Fossa, B.A., Jassem, J., Orecchia, R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat. Rev.* 30 (2004) 153-164.

[35] Johansen, J., Eigtved, A., Buchwald, C., Theilgaard, S.A., Hansen, H.S. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope.* 112 (2002) 2009-2014.

[36] Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, MacLeod, C.M. (Ed.), Columbia Univ Press, (1949) 196.

[37] Kirschner, M.J., Fietkau, R., Waldfahrer, F., Iro, H., Sauer, R. Zur Therapie von zervikalen Lymphknotenmetastasen ohne bekannten Primärtumor. *Strahlenther. Onkol.* 39 (1997) 291-296.

[38] Kuemper, C., Burges, A., Hillemanns, P., Mueller-Egloff, S., Lenhard, M., Ditsch, N., Strauss, A. Supraclavicular lymph node metastases of unknown origin: HPV-typing identifies the primary tumour. *Eur. J. Cancer Care.* 18 (2009) 606-611.

[39] Lapeyre, M., Malissard, L., Pfeiffert, D., Hoffstetter, S., Toussaint, B., Renier, S., Dolivet, G., Geoffrois, L., Fichet, V., Simon, C., Bey, F. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is tonsillectomy necessary? In: *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39

(1997) 291-296.

[40] Lee, W.Y., Hsiao, J.R., Jin, Y.T., Tsai, S.T. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site. *Head Neck*. 22 (2000) 336-340.

[41] Lige, A., Gentil, J., Crehange, G., Montbarbon, X., Pommier, P., Peignaux, K., Truc, G., Maingon, P. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother. Oncol.* 93 (2009) 483-487.

[42] Lutz, J., Scher, B., Müller, S., Jäger, L., Reiser, M., Bildgebende Diagnostik: MRT, CT, Sonographie, Angiographie, PET und Szintigraphie. In: „Manual Kopf-Hal-Malignome“, Mast, G., Zimmermann, F., Ihrler, S., Matthias, C., Kolk, A., W. Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2009, 4. Auflage, 1-5.

[43] Madani, I., Vakaet, L., Bonte, K., Boterberg, T., De Neve, W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71 (2008) 1158-1166.

[44] Maulard, C., Housset, M., Brunel, P., Huart, J., Ucla, L., Rozec, C., Delanian, S., Baillet, F. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 102 (1992) 884-890.

[45] Mendenhall, W.M., Mancuso, A.A., Parsons, J.T., Stringer, S.P., Cassisi, N.J. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck*. 20 (1998), 739-44.

[46] Mendenhall, W.M., Mancuso, A.A., Amdur, R.J. Stringer, S.P., Villaret, D.B., Cassisi, N.J. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am. J. Otolaryngol.* 22 (2001) 261-267.

Literaturverzeichnis

- [47] Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Hinerman, R.W., Mancuso, A.A., Villaret, D.B., Werning, J.W., Management of the Neck Including Unknown Primary Tumor. In „Perez and Brady’s Principles and Practice of radiation Oncology“, Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W. (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2007, fifth edition, 1035-1054.
- [48] Miller, F.R., Hussey, D., Beeram, M., Eng, T., McGuff, H.S., Otto, R.A. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 131 (2005) 626-629.
- [49] Nakao, K., Yuge, T., Mochiki, M., Nibu, K., Sugawara, M. Detection of Epstein-Barr virus in metastatic lymph nodes of patients with nasopharyngeal carcinoma and a primary unknown carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 129 (2003) 338-340.
- [50] Nieder, C., Gregoire, V., Ang, K.K. Cervical lymph node metastasis from occult squamous cell carcinoma: Cut down a tree to get an apple? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50 (2001) 727-733.
- [51] O’Sullivan, B. Kopf- und Halstumoren. In:“TNM-Klassifikation maligner Tumore“, Wittekind, C., Meyer, H.J. (Hrsg.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010, 7.Auflage, 23-37
- [52] Pigorsch, St., Röper, B., Wypior, H., Zimmermann, F. Allgemeine Grundsätze der Strahlentherapie. In: „Manual Kopf-Hals-Malignome“, Gerson, M., Zimmermann, F., Ihrler, S., Matthias, C., Kolk, A. (Hrsg.), W.Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2009, 4.Auflage, 70-77.
- [53] Pigorsch, St., Zimmermann, F. Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP). In: „Manual Kopf-Hals-Malignome“, Gerson, M., Zimmermann, F., Ihrler, S., Matthias, C., Kolk, A. (Hrsg.), W.Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York, 2009, 4.Auflage, 308-311.
- [54] Randall, D.A., Johnstone, P.A., Foss, R.D., Martin, P.J. Tonsillectomy in diagnosis of

Literaturverzeichnis

the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122 (2000) 52-55.

[55] Reddy, S.P., Marks, J.E. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 (1997) 797-802.

[56] Regelink, G., Brouwer, J., De Bree, R., Pruijm, J., Van der Laan, B.F., Vaalburg, W., Hoekstra, O.S., Comans, E.F., Vissink, A., Leemans, C.R., Roodenburg, J.L. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 29 (2002) 1024-1030.

[57] Richter J., Flentje M. Zielvolumenkonzepte, Dosisspezifikation, Bestrahlungsplanung. In: „Radioonkologie, Band 1, Grundlagen“. Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München – Wien - New York, 2009, 2.Auflage, 143-152.

[58] Riede, U.N., Walch, A., Wiestler, O.D. Störungen des Zellwachstums, Riede, U.N., Costabel, U.: Respiratorisches System, von Herbay, A., Krekeler, G.R., Riede, U.N.: Digestorisches System. In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“ Riede, U.N., Werner, M., Schaefer, H.E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2004, 5. Auflage, Kapitel 7, 329-384, Kapitel 11, 575-647, Kapitel 12, 649-733.

[59] Robbins, K.T., Medina, J.E., Wolfe, G.T., Levine, P.A., Sessions, R.B., Pruet, C.W. Standardizing neck dissection terminology: official report of the Academy's Committee for head and neck surgery and oncology. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117 (1991) 601-605.

[60] Rube, C.H., Niewald, M., Bloching, M. Halslymphknoten bei unbekanntem Primärtumor. In: „Radioonkologie, Klinik, Band II“, Bamberg M, Molls M, Sack H. (Hrsg.), Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York, 2009, 2. Auflage, 274-279.

Literaturverzeichnis

- [61] Rusthoven, K.E., Koshy, M., Paulino, A.C. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 101 (2004) 2641-2649.
- [62] Safa, A.A., Tran, L.M., Rege, S., Brown, C.V., Mandelkern, M.A., Wang, M.B., Sadeghi, A., Juillard, G. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J. Sci. Am.* 5 (1999) 214-218.
- [63] Sankaranarayanan, R., Masuyer, E., Swaminathan, R., Ferlay, J., Whelan, S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 18 (1998) 4779-4786.
- [64] Schlegel, W., Grosu, A.L. Stereotaktische Strahlentherapie. In: „Radioonkologie, Band 1, Grundlagen“. Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München – Wien - New York, 2009, 2.Auflage, 43-56.
- [65] Seegenschmiedt, M.H., Dokumentation von Nebenwirkungen und Spätfolgen. In: „Radioonkologie, Klinik, Band II“, Bamberg M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), Zuckerschwerdt Verlag München-Wien-New York, 2009, 2. Auflage. 11-47.
- [66] Stuschke, M., Budach, W., Nüsslin, F. Praktische Aspekte der Bestrahlungsplanung. In: „Radioonkologie, Band 1, Grundlagen“. Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München – Wien - New York, 2009, 2.Auflage, 153-172.
- [67] Suen, J.Y., Stern, S.J. Cancer of the Neck. In: „Cancer of the Head and Neck“ Myers, E.N., Suen, J.Y. (Ed.), WB Saunders Company, A Division of Harcourt Brace & Company. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1996, third edition, 462-484.
- [68] Van den Planken, H.J., Tiwari, R.M., Karim, A.B. Treatment of cervical lymph node metastasis from an unknown primary tumor, with a review of the literature. *Strahlenther. Onkol.* 173 (1997), 163-169.

Literaturverzeichnis

[69] Varadhachary, G.R., Abbruzzese, J.L., Lenzi, R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 100 (2004) 1776-1785.

[70] Wang, R.C., Goepfer, H., Barber, A.E., Wolf, P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 16 (1990) 1388-1393.

[71] Wang, C.C. Carcinoma in cervical lymph node with unknown primary. In: „Radiation therapy of head and neckneoplasms“. Wang, C.C. (eds.), Wiley-Liss, New York, 1997

[72] Weir, L., Keane, T., Cummings, B., Goodman, P., O`Sullivan, B., Payne, B., Warde, P. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: An analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radioth. Oncol.* 35 (1995) 206-211.

[73] Wendt, T.G., Grabenbauer, G.G., Rödel, C.M., Thiel, H.J., Aydin, H., Rohloff, R., Wustrow, T.P., Iro, H., Popella, C., Schalhorn, A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 16 (1998) 1318-1324.

[74] Werner, J.A., Dünne, A.A. Value of neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of unknown primary. *Onkologie.* 24 (2001), 16-20.

Publikation

Fakhrian K., Thamm R., **Knapp S.**, Molls M., Pigorsch S., Haller B. und Geinitz H. Radio(chemo)therapie von Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms bei unbekanntem Primärtumor. Eine retrospektive Analyse. Strahlentherapie und Onkologie, 188 (2012), 56–61.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Khashayar Fakhrian und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hans Geinitz sowie Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Doktorarbeit ganz herzlich bedanken.

Des Weiteren gilt besonders Frau Dr. med. Waltraud Reuschel mein Dank, die immer eine offene Tür für Probleme und Fragen hatte sowie Dipl.-Statistiker Bernhard Haller, der die statistischen Auswertung begleitet hat und uns in vielen Fragen weiterhelfen konnte.

Allen Mitarbeitern des Institutes möchte ich für das angenehme Arbeitsklima und ihre stete Hilfsbereitschaft danken.

Ein ganz herzliches Dankeschön richtet sich an alle Korrekturleser, besonders an Frau Karin Tillich, Herrn Henry Rotzoll und Frau Dr. med. Katharina Köstner, für die aufmerksame Durchsicht meiner Arbeit und ihre wertvollen Hinweise.

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter, die mir das Medizinstudium und diese Arbeit ermöglicht hat und mich immer in meinem Tun unterstützt hat.