

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Direktorin: Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Prognostische Faktoren für die Entstehung eines Lymphödems bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach kombinierter Radio(chemo)therapie - eine Longitudinalstudie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Henning Pazdyka
geboren in Hamburg

Hamburg 2021

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.02.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Betz

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Silke Tribius

Inhaltsverzeichnis

1. Publikation.....	4
2. Arbeitshypothese und Fragestellung	12
3. Einleitung.....	13
3.1 Kopf-Hals-Tumore.....	13
3.2 Das Lymphödem im Kopf-Hals-Bereich	28
4. Material und Methoden	34
4.1 Patientenkollektiv.....	34
4.2 Therapie.....	38
4.3 Datenanalyse und statistische Methoden	39
5. Ergebnisse.....	40
5.1 Deskriptive Ergebnisse.....	40
5.2 Ergebnisse der Regressionsanalysen.....	43
6. Diskussion.....	53
7. Zusammenfassung	62
7.1. Summary.....	63
8. Abkürzungsverzeichnis	64
9. Literaturverzeichnis	65
10. Danksagung.....	86
11. Lebenslauf	87
12. Eidesstattliche Versicherung	88

1. Publikation

Oral Oncology 109 (2020) 104856



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology



Prognostic factors for lymphedema in patients with locally advanced head and neck cancer after combined radio(chemo)therapy- results of a longitudinal study[☆]



Silke Tribius^{a,*}, Henning Pazdyka^a, Pierre Tennstedt^b, Chia-Jung Busch^c, Henning Hanken^d, Andreas Krüll^a, Cordula Petersen^a

^a Department of Radiation Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

^b Marini Clinic, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

^c Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Center for Clinical Neurosciences, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

^d Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Center for Clinical Neurosciences, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Lymphedema
Quality of life
Head and neck cancer
Intensity-modulated radiotherapy
Body mass index
Long term study
Late toxicity

ABSTRACT

Aim: Treatment-associated lymphedema is a common side effect after multimodal therapy for locally advanced head and neck cancer (LAHNC). This study aims to evaluate potential prognostic factors for head and neck lymphedema (HNL) and its potential impact on clinical outcome.

Methods: This is a prospective data registry analysis on 280 patients treated for locally advanced head and neck cancer (LAHNC). All patients received surgery and risk-adapted platinum-based adjuvant intensity modulated radio(chemo)therapy (R(C)T, IMRT). Treatment-related toxicity was prospectively registered in a data base in regular intervals (baseline 3 months after R(C)T, every 3 months for 3 years, and every 6 months thereafter) and documented according to RTOG/EORTC toxicity criteria.

Results: Predictive for any grade HNL 3 months after R(C)T were age, BMI, number of removed nodes and RT modality. Multivariable logistic regression analysis showed that in the acute toxicity phase (3 months after R(C)T) higher body mass index (BMI), extracapsular spread (ECE), linac-based IMRT, bilateral treatment to the neck (surgery and RT), and the addition of chemotherapy increase the risk for grade 2 HNL. For chronic HNL, higher BMI, linac-based IMRT and ECE were predictive for grade 2 HNL. Higher BMI is associated with better local control rates. Advanced age and ECE had a negative impact on OS.

Conclusion: HNL is a common acute and late side effect after multimodal therapy for LAHNC. Knowing risk factors for HNL prior to therapy enables caregivers and patients to take measures prior to treatment to prevent or limit the effects of HNL.

Introduction

The treatment of head and neck cancer (HNC) is multimodal consisting of a combination of surgery, radio(chemo)therapy (R(C)T) and/or immunotherapy. Advances in technology enable more precision for the delivery of radiation treatment, to spare both organs at risk and normal tissues. However, acute and late radiation morbidity which potentially has a negative impact on quality of life (QoL) is still an issue in daily clinical practice [1–3]. Many studies have been published on late toxicity in patients having received RT with or without concurrent chemotherapy for locally advanced HNC, such as dysphagia, xerostomia, dental decay, and osteoradionecrosis [1,3–5]. Acute and late

onset lymphedema are frequently observed side effects after RT [6–9]. While there is a large body of literature on incidence, measuring and treatment of breast cancer associated lymphedema, data for HNC patients is limited [10–12].

Since the pioneering work on lymphedema associated with treatment of HNC by the Vanderbilt group in 2010 a number of publications have been added to the literature focusing on understanding the pathogenesis, evaluation and management of HNL [13–16].

It has been postulated that lymphedema results from blockage of the lymph due to damage to the lymphatic drainage system from radiation treatment [13,15]. Patients usually present with edematous internal and external swelling of the skin and soft tissues of the neck as well as

[☆] This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

* Corresponding author at: Asklepios Hospital St. Georg, Hermann-Holthusen-Institute for Radiation Oncology, Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg, Germany.
E-mail address: s.tribius@asklepios.com (S. Tribius).

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104856>

Received 16 April 2020; Received in revised form 5 June 2020; Accepted 7 June 2020
1368-8375/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

mucous membranes and soft tissues of the larynx; oral cavity and pharyngeal sites [17]. In affected patients, severity of lymphedema correlates with symptom burden, functional deficits and QoL [14,18]. With the increasing incidence of human papilloma virus (HPV)-associated oropharyngeal cancers (OPC) worldwide, and its good prognosis, it has become even more important to address and minimize detrimental effects of therapy on QoL for long term survivors [19,20].

Several risk factors for lymphedema have been proposed for patients after breast cancer, gynecological malignancies or melanoma surgery [4,21–23]. The primary aim of this study was to determine patient and treatment-related risk factors for developing acute and late lymphedema in patients with locally advanced HNC after R(C)T. We questioned whether there is a time component predicting onset or regression of lymphedema.

Patients and methods

Patients

Consecutive patients with non-metastatic, LAHNC who were treated with curative intent were included in this single-institution study.

A total of 466 patients with HNC were included in the database; 186 patients did not have surgery and were excluded. The analysis population therefore consisted of 280 patients who underwent primary surgical therapy and were referred after multidisciplinary tumor board decision (MTD) for risk-adapted adjuvant radiotherapy (RT) or R(C)T [24–26]. Approval was obtained from the local ethics committee. All patients provided written informed consent.

Treatment

Following tumor resection as well as uni- or bilateral neck dissection patients underwent adjuvant intensity-modulated RT (IMRT, total dose 60–66 Gy at 2 Gy per fraction, 5 fractions per week with or without platinum-based chemotherapy depending on the patient's risk factors [25,27]. Two different chemotherapy dose schedules were used: 100 mg/m² body surface area every three weeks, or weekly doses of 30 mg/m² body surface area for six cycles). During the treatment planning process, optimal sparing of normal tissue was mandatory. Whenever possible, parotid glands were spared and the skin dose reduced by retracting the planning target volume (PTV) 3 mm from the skin surface during the treatment planning process. IMRT was delivered with 6 MV photons either using helical tomotherapy or linac based IMRT. The majority of patients were treated on an inpatient basis for optimal supportive care. The median duration of radiation treatment was 45 days. The median time from surgery to start of RT was 44 days (range 13–87 days). The median follow-up time was 34 months (range 11–50 months). No patient required a treatment break as a result of toxicity.

Assessments

Patients were followed at regular intervals (baseline at 3 months after completion of adjuvant treatment, every 3 months for 3 years, and every 6 months thereafter). At each follow-up visit patients received a comprehensive clinical examination of the head and neck area with inspection of all head and neck sites using flexible endoscopy and an ultrasound of the neck. Imaging was performed by computed tomography or magnetic resonance imaging at baseline, and was routinely repeated at the time of first follow-up and annually thereafter. Survival was defined as the time from the last day of RT to the event or last follow-up. Acute and late side effects were recorded by the senior radiation oncologist and scored according to RTOG acute radiation morbidity criteria and the RTOG/EORTC late radiation morbidity criteria [28].

Data analysis

All data were prospectively collected into a registry and transferred into a database (FileMaker Version Pro 16 Advanced, FileMaker Inc., Claris International, Santa Clara, California, USA). To test for statistical differences of the distribution of the median and for independence of categorical probability distributions among patient subgroups and clinical or pathological variables the chi-square test and the Wilcoxon test were used. Multivariable Cox proportional hazard regression was performed for survival analysis to calculate the hazard and significance on local control, distant failure-free survival, overall survival and lymphedema grade at last follow-up. Multivariable logistic regression analysis was performed to identify dependent variables for prediction of lymphedema grade 2 at 3 months after R(C)T. Kaplan-Meier curves were plotted from the fitted Cox models for local control, distant failure-free survival and overall survival.

Results

Patients

Consecutive patients with LAHNC who were treated with curative intent were included in this single-institution study. Patient, tumor and treatment data were prospectively registered in a research database between 2009 and 2016, which included sex, age, body mass index (BMI), Karnofsky performance status (KPS), smoking habit, tumor site, T and N classification (TNM 7), grade, chemotherapy dose, RT and surgery parameters.

Of the 280 patients, 112 (40%) had an oropharyngeal carcinoma, 78 (28%) a carcinoma of the oral cavity, 50 (18%) of the larynx/hypopharynx, 11 (4%) of the nasal cavity/paranasal sinuses, 8 (3%) of the nasopharynx and the remaining 21 patients (7%) had a carcinoma of unknown primary (CUP) and other head and neck primaries. Clinical and histopathological characteristics of patients are shown in Table 1.

Lymphedema at the time of first follow-up

Three months after completing R(C)T 69 (25%) patients developed lymphedema grade 1, 153 (55%) grade 2. 58 (20%) did not have a lymphedema. Most patients with grade 1 or 2 lymphedema were treated for an oropharyngeal primary tumor (n = 96, 34%) with more advanced neck disease (n = 82 (55%) N2/3), higher BMI with a median of 25 versus 23.6 for the remaining patient population. Patients with extracapsular spread (ECE) were more likely to develop HNL (n = 64 (29%).

Lymphedema in the acute and late toxicity phase

The probability of having grade 2 lymphedema at the first time of follow-up (3 months after completion of RT) was significantly increased in patients with higher BMI (OR 1.1 CI 95% 1.06–1.23; p < 0.0001). Patients treated with linac-based IMRT were significantly more likely to show grade 2 lymphedema during the acute phase after therapy (OR 0.4 CI 95% 0.21–0.7; p = 0.002). Other factors contributing to a higher probability of having grade 2 lymphedema at first follow-up were ECE (OR 3.2 CI 95% 1.58–6.69; p = 0.002), bilateral treatment to the neck (OR 2.4 CI 95% 1.08–5.71; p = 0.034) and concurrent RCT (OR 2.1 CI 95% 1.08–4.09; p = 0.03, Table 2).

Multivariable Cox regression showed that higher BMI (HR 0.9 CI 95% 0.8–0.98; p = 0.013), and linac-based IMRT (HR 0.4 CI 95% 0.18–0.87; p = 0.021) were associated with higher risk for developing grade 2 lymphedema at the time of last follow-up. ECE (HR 2.6 CI 95% 1.15–5.69; p = 0.022) was predictive for chronic grade 2 HNL, while bilateral neck treatment and concurrent chemotherapy were not (Table 3).

As shown in Fig. 1 out of 280 patients 153 (55%) presented with

Table 1
Patient demographics and lymphedema at first follow-up (3 months after completion of R(C)T).

	Lymphedema grade				p-value
	All	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	
Total	280	58 (21)	69 (25)	153 (55)	
Gender					0.15
Male	205	37 (64)	50 (72)	118 (77)	
Female	75	21 (36)	19 (27)	35 (23)	
Median age, years (IQR)	61 (53–67)	61 (49–67)	63 (54–69)	61 (54–67)	<0.001*
BMI, median (IQR)	24.1 (21.7–27.2)	23.6 (21.4–25.9)	23.5 (21.0–25.9)	25 (22.1–27.4)	<0.001*
BMI <25	157	38 (67)	45 (67)	74 (50)	0.02
BMI ≥25	116	19 (33)	22 (33)	75 (50)	
KPS (%)					<0.001*
median (IQR)	80 (70–90)	80 (70–90)	80 (70–90)	80 (70–90)	
≤70	92	19 (32)	25 (36)	48 (31)	0.09
80	78	15 (26)	14 (20)	49 (32)	
90	79	12 (21)	23 (34)	44 (29)	
100	31	12 (21)	7 (10)	12 (8)	
Nicotine (ever use)					
yes	187	40 (73)	44 (69)	103 (76)	
no	68	15 (27)	20 (31)	33 (24)	
Nicotine lifetime (py)					0.98
1–29	57	12 (22)	14 (22)	31 (23)	
30–50	86	18 (33)	20 (31)	48 (35)	
>51	44	10 (18)	10 (16)	24 (18)	
Tumor location					0.05
Oropharynx	112	16 (28)	32 (46)	64 (42)	
Nasopharynx	8	2 (3)	3 (4)	3 (2)	
Larynx/ hypopharynx	50	13 (22)	12 (17)	25 (16)	
Oral cavity	78	13 (22)	15 (22)	50 (33)	
Paranasal sinus/ nasal cavity	11	9 (15)	2 (3)	0 (0)	
CUP	13	2 (3)	4 (6)	7 (5)	
Other	8	3 (5)	1 (1)	4 (3)	
T classification					0.67
T1/2	125	22 (38)	36 (52)	67 (44)	
T3/4	136	32 (55)	27 (39)	76 (50)	
Tx	19	4 (7)	6 (9)	9 (6)	
N classification (TNM 7)					0.07
0/1	131	34 (59)	26 (38)	71 (46)	
2/3	148	24 (41)	42 (62)	82 (54)	
Grade					0.24
1/2	149	25 (44)	39 (56)	85(56)	
3	128	32 (56)	30 (44)	66 (44)	
UICC					0.049
I/II	27	10 (17)	3 (4)	14 (9)	
III/IV	251	48 (83)	66 (96)	137 (91)	
Lymph nodes					<0.001*
median removed (IQR)	22 (12–35)	18 (12–37)	24 (13–35)	21 (12–34.3)	
positive (IQR)	1 (0–3)	1 (0–2)	1 (1–2)	2 (1–3.3)	0.55
Extracapsular spread	74	10 (21)	15 (25)	49 (37)	0.06
Resection status					0.85
R0	213	43 (81)	56 (82)	114 (79)	
R1	52	10 (19)	12 (18)	30 (21)	
RT Modality					0.002*
Tomotherapy®	137	34 (61)	42 (63)	61 (41)	
Linac IMRT	136	22 (39)	25 (37)	89 (59)	
Neck treatment**					0.83
ipsilateral	54	11 (19)	15 (22)	28 (18)	
bilateral	226	47 (81)	54 (78)	125 (82)	
Concurrent chemotherapy	134	35 (60)	31 (45)	68 (44)	0.1

Table 2
Multivariable logistic regression for grade 2 lymphedema 3 months after completion of R(C)T.

	OR	CI 95%	p value
BMI (kg/m ²)	1,1	1,06–1,23	< 0,0001*
RT Modality			
Tomotherapy® vs. Linac IMRT	0,4	0,21–0,7	0,002*
Extracapsular spread			
yes vs. no	3,2	1,58–6,69	0,002*
Neck treatment**			
bilateral vs. ipsilateral	2,4	1,08–5,71	0,034*
Concurrent chemotherapy			
yes vs. no	2,1	1,08–4,09	0,03*

*Statistical significance; **includes Neck dissection and RT; BMI body mass index; RT radiation therapy; VMAT volume modulated arc therapy; CI confidence interval

Table 3
Multivariable Cox regression for predicting grade 2 lymphedema at last follow-up.

	HR	CI%	p value
BMI (kg/m ²)	0,9	0,8–0,98	0,013*
RT Modality			
Tomotherapy® vs. Linac IMRT	0,4	0,18–0,87	0,021*
Extracapsular spread			
yes vs. No	2,6	1,15–5,69	0,022*
Neck treatment**			
bilateral vs. ipsilateral	2,3	0,66–8,13	0,188
Concurrent chemotherapy			
yes vs. no	1,1	0,48–2,45	0,849

*Statistical significance; **includes Neck dissection and RT; BMI body mass index; RT radiation therapy; VMAT volume modulated arc therapy; CI confidence interval

grade 2 lymphedema at the first follow-up visit (top left; red bar represents HNL grade 2). Of those, in 88 patients (32%) lymphedema completely resolved over the observation period (green bar represents grade 0 (no) HNL) while 34 (12%) presented with grade 1 (orange bar represents grade 1 HNL) and 31 (11%) with grade 2 (Panel A). From 69 patients (25% of the total study population; middle left) who had grade 1 lymphedema 3 months after completion of R(C)T the majority had no lymphedema at the last follow-up (43, 15%). 21 patients (8%) showed grade 1 and 5 patients (2%) grade 2 lymphedema (Panel B). Forty-two patients (15%) of the 58 patients (12% from total study population) who had no lymphedema at the first time of follow-up (bottom left) remained without lymphedema during the entire follow-up period. Another 11 patients (4%) developed grade 1 and 5 patients (2%) progressed to grade 2 lymphedema (Panel C).

Locoregional control

Cox regression analysis showed that the risk of local failure decreases with higher BMI in this patient population (HR 0.9 CI 95% 0.8–1; p = 0.04). The other tested variables (any grade lymphedema, age at R(C)T), ECE, N classification, UICC stage, resection status, and concurrent chemotherapy did not show a significant influence on locoregional control. There was no difference in the Kaplan-Meier estimates from Cox proportional hazard model for local recurrence after RT in patients with grade 1 or 2 or without lymphedema (Table 4). There was no difference in local control at 3 years: 88.7%, 94.1% and 90.4% for patients having grade 0, 1 or 2 grade HNL, respectively (Supplementary data, Fig. 2).

Distant metastases

Patients with grade 2 lymphedema (HR 0.1 CI 95% 0–0.6; p = 0.01) and higher BMI (HR 1.2 CI95% 1–1.3; p = 0.02) were statistically

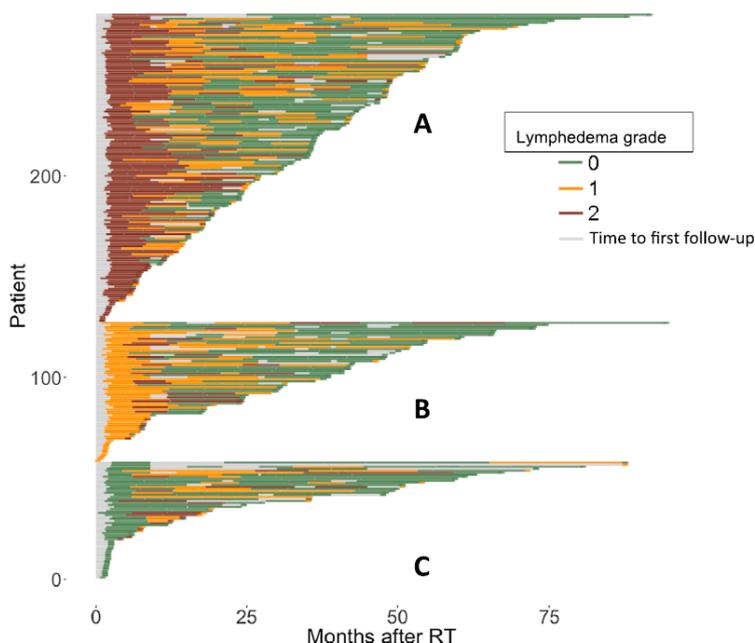


Fig. 1. Long-term follow-up from last day of R(C)T (stratified by the status of lymphedema at first follow-up visit after R(C)T: Panel A) patients with grade 2 HNL (red bar) Panel B) patients with grade 1 HNL (orange bar) Panel C) patients with grade 0 HNL (green bar). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 4
Cox proportional hazard analysis predicting local recurrence after R(C)T.

	HR	CI 95%	p value
Lymphedema grade			
1 vs. 0	1,1	0,3–4,8	0,87
2 vs. 0	1,4	0,4–5,1	0,63
Age at R(C)T	1	1–1,1	0,34
BMI	0,9	0,8–1	0,04*
Extracapsular spread			
yes vs. no	0,9	0,3–2,6	0,79
N classification			
N2/N3 vs. N0/N1	0,8	0,3–2,1	0,71
Resection status			
R1 vs. R0	0,8	0,3–2,4	0,7
UICC Stage			
III/IV vs. I/II	0,9	0,2–4,5	0,94
Concurrent Chemotherapy			
Yes vs. no	0,8	0,3–2	0,56

*Statistical significance; R(C)T radio(chemo)therapy; BMI body mass index; UICC Union Internationale Contre le Cancer;

Table 5
Cox proportional hazard analysis predicting distant failure after R(C)T.

	HR	CI 95%	p value
Lymphedema grade			
1 vs. 0	0,4	0,1–1,9	0,28
2 vs. 0	0,1	0–0,6	0,01*
Age at R(C)T	1	1–1,1	0,54
BMI	1,2	1–1,3	0,02*
Extracapsular spread			
Yes vs. no	1,5	0,4–5,8	0,53
N classification			
N0/1 vs. N2/3	2	0,4–9,3	0,36
Resection status			
R0 vs. R1	1,9	0,6–6,2	0,28
UICC stage			
I/II vs. III/IV	0,6	0,1–6,3	0,68
Concurrent Chemotherapy			
yes vs. no	3	0,7–12,4	0,12

*Statistical significance; R(C)T radio(chemo)therapy; BMI body mass index; UICC Union Internationale Contre le Cancer;

significant more likely to develop distant metastases. Age at R(C)T, ECE, N classification, resection status, UICC stage and concurrent chemotherapy did not impact distant metastases free survival (Table 5). The 3-year distant metastases free survival was 98.3% for patients without lymphedema, 94.0% for patients with grade 1 and 90.0% for patients with grade 2 lymphedema (Supplementary data, Fig. 3).

Overall survival

As shown in Table 6 overall survival (OS) was worse in patients with ECE (HR 2.3 CI 95% 1.2–4.5; $p = 0.01$). Older age at the time of R(C)T was also found to be a negative prognostic factor for OS (HR 1 CI 95% 1–1.1; $p = 0.05$). All other variables tested did not show a significant influence in this patient population (lymphedema grade, BMI, N classification, resection status, UICC stage, concurrent chemotherapy). OS at 3 years was 80.3% for patients without HNL, 82.3% for patients with grade 1 and 70.5% for patients with grade 2 HNL (Supplementary data, Fig. 4).

Discussion

Lymphedema has been described as one of the most survivorship issues after surgical treatment of breast cancer. In this patient population approximately 6% to 63% of patients are affected [29]. Apart from breast cancer, lymphedema is a chronic disease after treatment for several solid tumors, such as melanoma, head and neck, gynecological

Table 6
Cox proportional hazard analysis predicting overall survival after R(C)T.

	HR	CI 95%	p value
Lymphedema grade			
1 vs. 0	0,6	0,3–1,5	0,29
2 vs. 0	0,5	0,3–1,2	0,13
Age at R(C)T	1	1–1,1	0,05*
BMI	1	0,9–1	0,44
Extracapsular spread			
yes vs. no	2,3	1,2–4,5	0,01*
N classification			
N2/N3 vs. N0/N1	0,9	0,5–1,7	0,75
Resection status			
R1 vs. R0	1	0,5–2,1	0,96
UICC stage			
III/IV vs. I/II	0,8	0,3–2,2	0,63
Concurrent chemotherapy			
yes vs. no	1,1	0,6–2,1	0,83

*Statistical significance; R(C)T radio(chemo)therapy; BMI body mass index; UICC Union Internationale Contre le Cancer;

and genitourinary malignancies [22,30–33]. It has been well documented in breast cancer patients that chronic lymphedema poses not only a significant detrimental effect physically, functionally and on QoL, but also economically [34].

Head and neck lymphedema (HNL) is a common sequela in HNC survivors after multimodal therapy and is associated with a high symptom burden, functional deficits and poor QoL [5,7,16]. According to the literature, approximately 12% to 54% of patients are affected [31]. Although guidelines for diagnosis and treatment of HNL have been established HNL remains underreported and undertreated [2,4,35,36].

This study was undertaken to define potential risk factors for the development of HNL in patients with locally advanced HNC who underwent multimodal therapy- primary surgery as well as risk adapted adjuvant R(C)T according to the MTD. Another aspect of this study was to identify any change of HNL over time according to the grade of HNL at the time of first follow-up, i.e. six to eight weeks after completion of R(C)T.

From 280 patients included in this analysis, 153 (55%) had grade 2 and 69 (25%) grade 1 HNL at the first time of follow-up, which comprises 80% of the entire patient population. This number confirms results of a study published by Deng et al. in 2012. This study included 81 patients whereas 75% of patients were found to have any grade HNL 3 months after completion of R(C)T [18].

The first, and to date, only prospective study with longitudinal assessment of HNL published by Ridner et al. in 2016 [14] reported long term HNL and fibrosis in 83 HNC patients, of whom one-third underwent surgery prior to R(C)T. Over a period of more than 12 months 82% had any grade HNL. The percentage of patients with an oropharyngeal primary was similar to our study (43% vs. 40%). They reported that 85% of patients had external lymphedema 12 months after therapy, providing confirmation for our results.

One of their key findings was that there is a characteristic pattern of HNC-associated lymphedema during the first 18 months after therapy. Patients were evaluated at regular intervals in the first 18 months post-treatment. Similar to our results, the authors described that lymphedema is not a static process but occurs in a time-dependent manner. They showed that grade 2 (moderate to severe) external HNL at the end of treatment will deteriorate or persist in severity during the following 3 months and peaks after 12 months. Our analysis showed a similar phenomenon; in the group of 153 (55%) patients who had grade 2 HNL 3 months after completion of adjuvant R(C)T for the majority of patients' severity changed to grade 1 or even 0 in the second year of follow-up. The same pattern applies for patients having grade 1 HNL at 3 months after therapy; the majority regressed to grade 0 during the second-year post-treatment. Very similar results were published by

Doke et al. [37]. The group looked retrospectively at the effect of lymphedema therapy and showed by measuring the neck circumference a significant reduction nearly one year after completion of cancer therapy. Common practice at our institution is to prescribe lymphedema therapy when any grade HNL is clinically present. Adherence to it, however, was not routinely recorded.

We undertook a multivariable regression analysis with clinically important explanatory variables to determine risk factors to predict grade 2 HNL in the acute toxicity phase (up to 3 months after completion of R(C)T) and grade 0 (no HNL) in the late phase after R(C)T. For both endpoints BMI, RT-Modality and ECE were found to be strong predictors. In addition, the probability of having grade 2 HNL in the acute toxicity phase was significantly associated with concurrent chemotherapy and bilateral treatment to the neck. There is a body of literature on BMI (and obesity) as predicting factors for treatment-associated lymphedema in breast cancer and gynecological malignancies [21,38–42]. To date, there is only a limited number of publications reporting on BMI and HNL. A systemic review and meta-analysis published in 2010 identified only one publication on lymphedema and HNC [30,43]. The first study which systematically examined association between demographic characteristics, health-related behaviors, tumor characteristics and treatment parameters and the presence of lymphedema in HNC was published in 2012 by Deng et al. [17]. In 81 patients they were able to identify six factors that were associated with external HNL: Location of tumor, months since the end of RT, total dose and duration of RT, radiation to the surgical bed, and number of treatment modalities with a study period of 12 months. In our cohort all patients underwent primary surgery followed by risk adapted R(C)T, which means for nearly half of the patients the number of treatment modalities was all three including surgery, RT and chemotherapy. To avoid treatment-related toxicity, including HNL which negatively impacts quality of life the key issue for treatment recommendation during MTD should be to keep the number of modalities as low as possible. Should a patient be likely to need adjuvant treatment -especially R(C)T- MTD should favor considering primary R(C)T.

BMI was not included as a factor in the analyses by Deng et al., but obesity which was defined as a BMI ≥ 30 . In our study we defined BMI ≥ 25 as a predictor for HNL after multimodal therapy. The median BMI was 24.1 kg/m² for the entire cohort and for the group of patients with HNL grade 2 at the first follow-up it was 25 kg/m² (IQR 22.1–27.4). It remains speculation as to whether Deng et al. would have identified BMI as a predictor for HNL had the cut-off been chosen to be 25. Values above 25 kg/m² approach the obesity level. In other cancer populations a BMI of 25 kg/m² is also commonly used in lymphedema studies [10,11,22,39,44,45].

Duration of RT and RT to the surgical tumor bed were not included in our analysis because our patient population is a homogeneously treated cohort: All patients received primary tumor resection as well as adjuvant RT. No patient required a treatment break. Radiation dose and fractionation were standardized; to patients with ECE a boost dose of 6 Gy to a total dose of 66 Gy to the respective nodal area was applied. If indicated, patients with ECE received concurrent chemotherapy [25,27]. In our study the addition of chemotherapy was predictive for grade 2 HNL at 3 months after RCT. This was also described in the study by Deng et al. In the long-term analysis chemotherapy did no longer remain a significant predictor. Tumor location showed a trend towards significance ($p = 0.05$) with 96 (43%) of patients with grade 1 or 2 HNL having an oropharyngeal primary which confirms the results published by Deng et al., where tumors in the pharynx were more commonly associated with HNL [17].

All patients received IMRT. Two modalities were used according to available resources. Half of the patients were treated with tomotherapy. The other 50% were treated with linac-based IMRT. Multivariable regression analysis showed that patients treated with helical tomotherapy had significantly less HNL in the acute toxicity phase as well as in the late phase (Tables 2 and 3). Wiezorek et al. performed a multi-

institutional planning study on HNC cases, where the group compared planning parameter results between linac-based IMRT- and tomotherapy- plans. They showed that tomotherapy-based treatment plans resulted in better sparing of organs at risk (parotid glands) [46] compared to linac-based treatment. Results published by Sheng et al. in 2006 confirm these data. They also compared different IMRT- techniques and came to the conclusion that helical tomotherapy provides better dose homogeneity and normal structure dose compared with Linac-based IMRT in the treatment of oropharyngeal carcinoma resulting in less complications from focal hot spots within in the planning target volume and for the adjacent parotid glands [47]. The group around Fiorina came to a similar conclusion and reported an improved therapeutic ratio in HNC compared to conventional IMRT delivery methods [48].

Patients who received bilateral neck treatment and concurrent chemotherapy had a higher risk of developing HNL in the acute toxicity phase. It is well documented that with concurrent chemotherapy as well as increasing RT volumes the risk for acute side effects increases [25,43,49,50]. Implementing modern radiation techniques such as IMRT with daily image guidance (IGRT) is a potential way to reduce RT volumes and spare dose to soft tissues of the neck.

Patients with ECE had a higher risk of HNL both short and long term. To our knowledge there is no study published reporting on the risk of ECE and HNL in HNC patients. There is preliminary data on breast cancer; Invermizzi et al. reported a significantly higher risk for breast cancer-related lymphedema in the presence of lymphovascular invasion and extranodal extension [51]. A possible explanation could be that infiltration of perinodal tissues by tumor cells might influence or even block normal flow preoperatively which might even be more pronounced after lymph node dissection and adjuvant therapy.

Kaplan- Meier analyses

The study demonstrated that there is no association between any grade HNL and local control. However, patients with higher BMI had a reduced risk of local failure. The risk of distant failure, however, was significantly increased in patients with higher BMI and in patients with grade 2 HNL vs. without any HNL. To our knowledge there is no published data on HNL and outcome in patients with HNC with which to compare our results.

Concerning BMI and outcome, our data are contrary to a study published by Hicks et al. in 2018. They report on 341 HNC patients and the impact of BMI on outcome. They concluded that being overweight/obese at the time of HNSCC diagnosis is an independent prognostic factor conferring better survival, while obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) is independently associated with longer time to recurrence, primarily by improving distant control [52]. In our patient population the risk of distant failure was significantly increased with higher BMI. However, in this patient population there were practically no obese patients, i.e. BMI ≥ 30 .

A retrospective study on 190 HNC patients by Grossberg et al. published in 2017 showed that pre-RT BMI demonstrated the greatest prognostic value for disease specific survival and OS. Here, BMI was grouped into ≤ 25 , > 25 –30 and ≥ 30 . Contrary to our results, there was no association between local control and increasing BMI [53].

Not surprisingly, Cox regression analysis showed that older patients and patients with ECE showed a worse OS. This is well documented in the literature from randomized controlled clinical trials which established the standard for risk adapted adjuvant R(C)T [25,49,54].

Some potential limitations of our study deserve consideration. One limitation of our work is that this is the first study to evaluate HNL and outcome with respect to local control, distant metastases-free survival and OS. We were unable to compare some of our findings with other published data and therefore it needs verification. In addition to the retrospective design and its inherent limitations, another potential issue is that our analyses are solely based on physician-rated HNL based on

the RTOG criteria [28]. A major drawback of observer rated systems is the inter- as well as intraobserver variability which has been reported for numerous tumor sites [55]. There is no generally accepted grading system for HNL available which makes comparing data rather difficult [56–58]. There are various objective measurement tools for lymphedema in breast and gynecologic cancers, such as water displacement, circumference measurement and perometry which are not suitable for head and neck cancer for obvious reasons [59]. Deng et al. compared four scales for assessing external lymphedema. The key finding was that none of the scales captured all the important characteristics of HNL. Despite the increasing interest in studying HNL there is no clearly defined and validated scale [60]. Also, many patients in our study received lymphedema therapy. Unfortunately, no data has been collected regarding adherence, frequency or duration of therapy so that the magnitude of a potential benefit remains unclear.

Conclusion

This analysis of patients with LAHNC has shown that HNL is a common acute and late soft tissue complication after multimodal therapy. Knowing risk factors for HNL prior to therapy enables patients as well as caregivers to take measures proactively such as (1) to identify patients most at risk for HNL, (2) to limit treatment modalities and (3) treatment-related damage to soft tissues and lymphatic drainage to prevent or at least limit the burden of HNL. Such measures could be implementing soft tissue sparing surgical techniques such as limiting neck dissection to sentinel node techniques. Daily image guidance during RT (IGRT) requires less margin for set up uncertainty and therefore results in less radiation dose to the soft tissue in the neck and primary site. Although there is only limited data on the efficacy of therapeutic interventions patients should be counselled and referred to specialized clinics and services as early as possible in the course of treatment.

Compliance with ethical guidelines

All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104856>.

References

- Tribius S, Raguse M, Voigt C, Munsch A, Grobe A, Petersen C, et al. Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer: Results of a prospective study. *Strahlenther Onkol* 2015;191(6):501–10.
- Deng J, Sinarid RJ, Murphy B. Patient experience of head and neck lymphedema therapy: a qualitative study. *Support Care Cancer* 2019;27(5):1811–23.
- McGarvey AC, Osmotherly PG, Hoffman GR, Chiarelli PE. Lymphoedema following treatment for head and neck cancer: Impact on patients, and beliefs of health professionals. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014;23(3):317–27.
- Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American cancer society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):203–39.
- Deng J, Murphy B, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinarid RJ, et al. Impact of secondary lymphedema after head and neck cancer treatment on symptoms, functional status, and quality of life. *Head Neck* 2013;35(7):1026–35.
- Jeffs E, Huit M. Treatment and outcomes of head and neck oedema referrals to a hospital-based lymphoedema service. *Br J Community Nurs* 2015;Suppl:56–13.
- Kiernas P, Johnsson A, Horstmann V, Johansson K. Health-related quality of life in patients with lymphoedema - a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* 2018;32(2):634–44.
- Jackson LK, Ridner SH, Deng J, Bartow C, Mannion K, Niermann K, et al. Internal lymphedema correlates with subjective and objective measures of dysphagia in head and neck cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19(9):949–56.
- Jeans C, Ward EC, Cartmill B, Vertigan AE, Pigott AE, Nixon JL, et al. Patient perceptions of living with head and neck lymphoedema and the impacts to swallowing, voice and speech function. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019;28(1):e12894.
- Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):565–71.
- Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Chevillat AL, Boughey JC. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(10):2972–80.
- Chandra RA, Miller CL, Skolny MN, Warren LE, Horick N, Jammallo LS, et al. Radiation therapy risk factors for development of lymphedema in patients treated with regional lymph node irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):760–4.
- Ridner SH, Dietrich MS, Sonis ST, Murphy B. Biomarkers associated with lymphedema and fibrosis in patients with cancer of the head and neck. *Lymphat Res Biol* 2018.
- Ridner SH, Dietrich MS, Niermann K, Cmelak A, Mannion K, Murphy B. A prospective study of the lymphedema and fibrosis continuum in patients with head and neck cancer. *Lymphat Res Biol* 2016;14(4):198–205.
- Rasmussen JC, Tan IC, Naqvi S, Aldrich MB, Maus EA, Blanco AI, et al. Longitudinal monitoring of the head and neck lymphatics in response to surgery and radiation. *Head Neck* 2017;39(6):1177–88.
- Smith BG, Hutcheson KA, Little LG, Skoracki RJ, Rosenthal DI, Lai SY, et al. Lymphedema outcomes in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(2):284–91.
- Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinarid RJ, et al. Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):e319–28.
- Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinarid RJ, et al. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(2):244–52.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Fact-sheets. Oral Cavity and Pharynx Cancer. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> [last accessed December 31, 2019].
- Dean LT, Kumar A, Kim T, Herling M, Brown JC, Zhang Z, et al. Race or resource? BMI, race, and other social factors as risk factors for interlimb differences among overweight breast cancer survivors with lymphedema. *J Obes* 2016;2016:8241710.
- Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS, Durham A, Johnson T, Cohen MS. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *Am J Surg* 2015;210(6):1178–84. discussion 84.
- Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med* 2012;366(22):2136–7.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [last accessed 31/12/2019].
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198–205.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–50.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6.
- Armer JM. The problem of post-breast cancer lymphedema: Impact and measurement issues. *Cancer Invest* 2005;23(1):76–83.
- Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 2010;116(22):5138–49.
- Anand A, Balasubramanian D, Subramanian N, Murthy S, Limbachiya S, Iyer S, et al. Secondary lymphedema after head and neck cancer therapy: A review. *Lymphology* 2018;51(3):109–18.
- Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2017;17(1):50.
- Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):941–52.

- [34] Shih YC, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2007–14.
- [35] Damstra RJ, Halk AB. Dutch Working Group on L. The Dutch lymphedema guidelines based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the chronic care model. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5(5):756–65. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-0011_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf [last accessed December 31, 2019].
- [36] Doke KN, Bowman L, Shnayder Y, Shen X, TenNapel M, Thomas SM, et al. Quantitative clinical outcomes of therapy for head and neck lymphedema. *Adv Radiat Oncol* 2018;3(3):366–71.
- [37] Tsal RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. Lymphedema following breast cancer: The importance of surgical methods and obesity. *Front. Womens Health* 2018;3(2).
- [38] Wu R, Huang X, Dong X, Zhang H, Zhuang L. Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019;7(8):172.
- [39] Huang H, Zhou J, Zeng Q. Secondary lymphoedema after breast cancer surgery: a survival analysis. *Int J Nurs Pract* 2012;18(6):589–94.
- [40] Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(46):e8722.
- [41] Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cartwright F, Qiu Z, Goldberg JD, et al. Proactive approach to lymphedema risk reduction: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3481–9.
- [42] Wolff HA, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MK, Kertesz T, et al. Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(7):961–7.
- [43] Khan M, Siddiqui SA, Gupta MK, Seam RK, Gupta M. Normal tissue complications following hypofractionated chest wall radiotherapy in breast cancer patients and their correlation with patient, tumor, and treatment characteristics. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017;38(2):121–7.
- [44] Zou L, Liu FH, Shen PP, Hu Y, Liu XQ, Xu YY, et al. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer* 2018;25(3):309–14.
- [45] Wiezorek T, Brachwitz T, Georg D, Blank E, Fotina I, Hahl G, et al. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiat Oncol* 2011;6:20.
- [46] Sheng K, Mollay JA, Read PW. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):917–23.
- [47] Florino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, De Martin E, Di Muzio N, et al. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2006;78(3):276–82.
- [48] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.
- [49] Tribius S, Kronemann S, Kilic Y, Schroeder U, Hakim S, Schild SE, et al. Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2009;185(10):675–81.
- [50] Invernizzi M, Corti C, Lopez G, Michelotti A, Despini L, Gambini D, et al. Lymphovascular invasion and extranodal tumour extension are risk indicators of breast cancer related lymphoedema: an observational retrospective study with long-term follow-up. *BMC Cancer* 2018;18(1):935.
- [51] Hicks DF, Bakst R, Doucette J, Kann BH, Miles B, Genden E, et al. Impact of obesity on outcomes for patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2018;83:11–7.
- [52] Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed AS, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(6):782–9.
- [53] Bernier J, Vermorken JB, Koch WM. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2629–35.
- [54] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [last accessed December 31, 2019].
- [55] Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Dwyer K, Ridner SH, Silver HJ, et al. Reliability and validity of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey: a tool to assess symptom burden in patients treated with chemoradiation. *Head Neck* 2010;32(1):26–37.
- [56] Földi MFE, Strobenreuther RHK, et al. Földi's textbook of lymphology. 2nd ed. München, Germany: Urban & Fischer; 2006.
- [57] Földi EJM, Partsch H. Lymphedema Framework. Best practice for the management of lymphedema. International Consensus London: MEP Ltd; 2006.
- [58] Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):55–81.
- [59] Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Murphy BA. Assessment of external lymphedema in patients with head and neck cancer: a comparison of four scales. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(5):501–6.

2. Arbeitshypothese und Fragestellung

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor (head and neck cancer, HNC) werden standardmäßig mit einer multimodalen Therapie, einer Kombination aus Chirurgie, Radio(chemo)therapie R(C)T und/ oder Immuntherapie, behandelt (National Comprehensive Cancer Network 2020; Vokes EE et al. 2000). Diese Therapieschemata können als akute und späte Nebenwirkungen unter anderem Schäden am Lymphsystem verursachen, bewirken somit einen Aufstau der Lymphflüssigkeit und erhöhen das Risiko für das Auftreten eines sekundären Lymphödems (Lymphoedema Framework 2006; Földi und Földi 1993a).

Die Entstehung eines Lymphödems bei der Behandlung eines HNC stellt ein häufiges klinisches Problem dar (Deng et al. 2012a). Lymphödeme des Kopfes und des Halses (Head and neck lymphedema, HNL) treten dabei extern, die Haut und Weichteile des Gesichtes und Halses betreffend, und intern, die Schleimhäute und Weichteile der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfes betreffend, auf (Büntzel et al. 2007; Deng et al. 2012b). Die Ausprägung und der Schweregrad des Lymphödems korrelieren dabei mit der Symptombelastung, dem Funktionsstatus und der Lebensqualität (Quality of life, QOL) und können eine starke Belastung für betroffene Patienten darstellen (Deng et al. 2013; Klernäs et al. 2018; Smith et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit werden die prognostischen Faktoren für die Entstehung eines Lymphödems bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach kombinierter Radio(chemo)therapie in einer Longitudinalstudie untersucht.

Folgende Fragestellungen werden hierbei bearbeitet:

- 1) Was sind die prognostischen Faktoren für die Entstehung eines Lymphödems bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach kombinierter Radio(chemo)therapie?
- 2) Wie ist der zeitliche Verlauf eines sekundären Lymphödems bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach kombinierter Radio(chemo)therapie?

3. Einleitung

Zum allgemeinen Verständnis der Thematik erfolgt zunächst eine Erläuterung zu Kopf-Hals-Tumoren (head and neck cancer, HNC), deren Epidemiologie, Ätiologie, Therapie, Nebenwirkungen und Therapieergebnissen. Zudem erfolgt eine Erläuterung zum Kopf-Hals-Lymphödem (head and neck lymphedema, HNL), dem Lymphsystem, der Ätiopathogenese von sekundären Lymphödemen sowie deren Therapie und Auswirkung auf die Betroffenen.

3.1 Kopf-Hals-Tumore

Kopf-Hals-Tumore (HNC) werden die Karzinome der anatomischen Regionen von Mundhöhle, einschließlich der Lippe, der Zunge und der Speicheldrüsen, sowie des Rachens, der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Kehlkopfes (siehe Abbildung 1) bezeichnet.

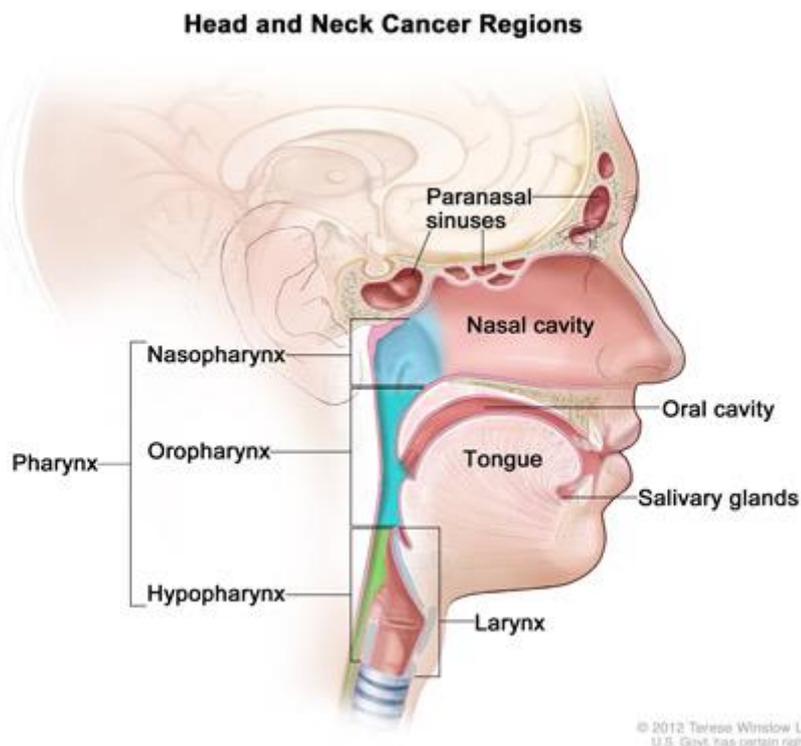


Abbildung 1: Regionen des Kopf-Hals-Tumor (National Cancer Institute 2017) (Übersetzung der Beschriftung: Nasennebenhöhlen, Nasenhöhle, Mundhöhle, Zunge, Speicheldrüsen, Pharynx, Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx)

Epidemiologie und Ätiologie

Die Kopf-Hals-Tumore (head and neck cancer, HNC) sind mit ca. 887.000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr und ca. 453.000 Todesfällen die siebthäufigste Krebserkrankung weltweit (International Agency for Research on Cancer 2014, Bray et al. 2018). Die meisten HNC gehen aus dem Epithel des oberen aerodigestiven Trakts hervor. Somit sind 90% der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich Plattenepithelkarzinome (PEC) (Duvvuri und Myers 2009). Das Karzinom der Mundhöhle und des Rachens ist bei Männern 2,5-mal häufiger als bei Frauen, das Kehlkopfkarcinom sogar 7-mal häufiger. Das mediane Alter für die Erstdiagnose eines HNC beträgt 62 Jahre (Argiris und Eng 2003). Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung sind chronischer Alkohol- und Tabakkonsum und insbesondere der kombinierte Konsum von beiden. Er ist bei mindestens 75% der HNC als Hauptauslöser anzusehen (Hashibe et al. 2007; Hashibe et al. 2009). Die Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV), besonders zu nennen ist die chronische Infektion mit HPV 16, stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von HNC, insbesondere der Oropharynxkarzinome dar (Adelstein et al. 2008; Young et al. 2015). Weitere Risikofaktoren sind unter anderem die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (Nasopharynxkarzinom), sowie einseitige, vitaminarme Ernährung mit übermäßigem Fleischverzehr und mechanische Irritation durch beispielsweise schlechtsitzende Zahnprothesen (Chien et al. 2001; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut 2017).

Diagnostik und Therapie

Oft sind die ersten Symptome eines HNC subtil und können vom Patienten und Untersucher übersehen werden, zumal die Tumore im Frühstadium häufig asymptomatisch sind (Guggenheimer 1989). Die ausführliche klinische Untersuchung des Kopf- und Halsbereiches und Anamneseerhebung sowie HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung mit flexibler Endoskopie, Sonographie der Halsweichteile und, wenn möglich, sonographisch gesteuerter Feinnadelbiopsie sowie bildgebender Verfahren, wie CT und/oder MRT der Halsweichteile und gegebenenfalls weiterführende Bildgebung des Brustkorbs und einer ¹⁸F-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (¹⁸F-FDG-PET/CT), sind

essentielle diagnostische Mittel bei der Diagnosestellung und Therapieplanung eines HNC (Argiris und Eng 2003; National Comprehensive Cancer Network 2020; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012). Das Behandlungsschema ist dabei hauptsächlich abhängig von Tumorlokalisation und Tumorstadium (Wittekind 2017).

Patienten mit Tumoren im Frühstadium werden bevorzugt primär chirurgisch behandelt (National Comprehensive Cancer Network 2020). Ziel ist die Resektion des Primärtumors mit histologisch gesicherten tumorfreien Resektionsrändern. Grundsätzlich werden neben der Resektion des Primärtumors, in Abhängigkeit des präoperativen klinischen Stagings, die elektive Resektion der Halslymphknoten durchgeführt. Bei kleinen strikt einseitigen Tumoren, die die Mittellinie nicht erreichen, wird im Rahmen der elektiven Neck Dissection die selektive Neck Dissection der ipsilateralen Seite durchgeführt. Hierbei wird unter der Vorstellung, dass bestimmte Primärtumore durch unkontrolliertes Wachstum Anschluss an das Lymphgefäßsystem finden und somit vorzugsweise in bestimmte Lymphknotenregionen metastasieren genau definierte Lymphknotenabschnitte (Level) des Halses reseziert (siehe Abbildung 2, Robbins et al. 1991). Bei der selektiven Neck Dissection eines Mundhöhlenkarzinom werden dazu die Level I-III, bei einem Oropharynxkarzinom die Level Ib/II-IV, bei einem Hypopharynxkarzinom Level II-IV und eventuell Level VI, sowie bei einem Larynxkarzinom die Level II-IV und eventuell Level VI, ausgeräumt. In Ausnahmefällen kann bei sehr kleinen Tumorinvasionsgrößen unter 2 mm auf die elektive Neck Dissection verzichtet werden (National Comprehensive Cancer Network 2020). Bei Annäherung oder Überschreitung des Tumors an oder über die Mittellinie wird standardmäßig die bilaterale Neck dissection durchgeführt. Bei fortgeschrittenen Primärtumoren und/oder positivem Lymphknotenstatus werden die modifizierte radikale oder in Ausnahmefällen bei Infiltration der jeweiligen Strukturen die radikale Neck Dissection mit Entfernung aller Lymphknoten und Lymphgefäße des Halses mit umgebendem Gewebe durchgeführt (National Comprehensive Cancer Network 2020).

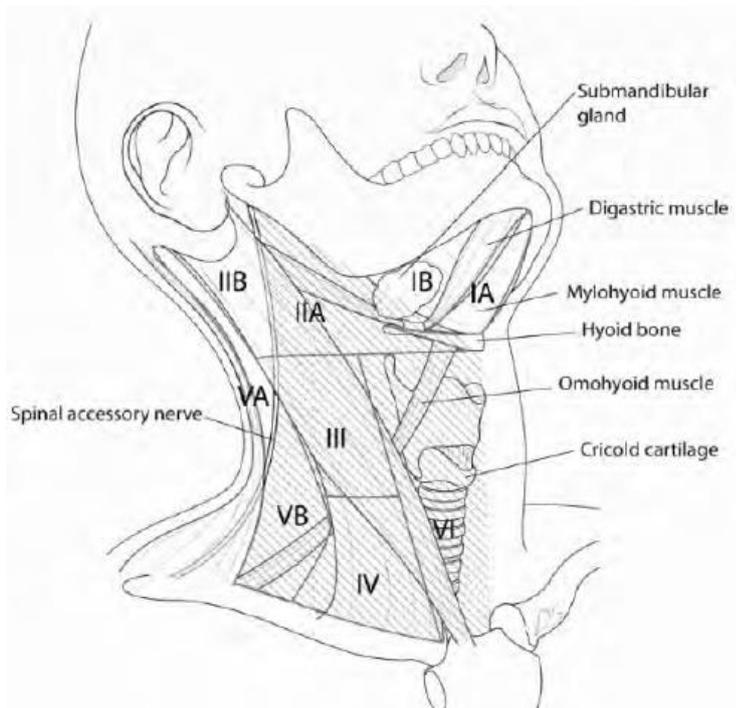


Abbildung 2: Anatomische Landmarken um die lateralen und zentralen Lymphknotenkompartimente in die Level I-VI einzuteilen; Anatomic landmarks used to divide the lateral and central lymph node compartments into levels I-VI; the area with a peculiar fold line is where lymph node dissection is made during radical neck dissection (Kang et al, 2011). (Übersetzung der Beschriftung: submandibuläre Speicheldrüse, M. digastricus, M. mylohyoideus, Zungenbein, M. omohyoideus, Ringknorpel, N. accessorius)

Eine Alternative zur Identifizierung einer okkulten zervikalen Metastasierung bei Mundbodenkarzinomen im Frühstadium ist die sogenannte Wächterlymphknoten Biopsie (SLN biopsy, sentinel lymph node biopsy). Diese Prozedur wird in spezialisierte Zentren durchgeführt. Hierzu wird nur im Falle einer nachgewiesenen lymphogenen Metastasierung in den Wächterlymphknoten eine Neck dissection durchgeführt (National Comprehensive Cancer Network 2020). In mehreren Studien konnte eine Erkennungsrate von lymphogener Metastasierung von bis zu 95% nachgewiesen werden (Civantos et al. 2010; Govers et al. 2013). Auch wenn ein direkter Vergleich mit der elektiven Neck Dissektion nicht untersucht wurde, zeigte sich in der Arbeit von D´Cruz et al. eine vergleichbare Überlebensrate für die SLN Biopsie (D´Cruz et al. 2015).

Bei Kopf-Hals-Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium mit nachgewiesenem einzelnen Lymphknotenbefall wird im Anschluss an die chirurgische Therapie die postoperative Radiotherapie durchgeführt. Bei Bestehen von high-risk Risikofaktoren, wie die extrakapsuläre Ausbreitung und/oder nicht tumorfreier Resektionsränder, wird im Anschluss an die primär chirurgische Therapie die postoperative

Radiochemotherapie angeschlossen (National Comprehensive Cancer Network 2020). Beim Nachweis nicht tumorfreier Resektionsränder sollte die Nachresektion zwingend angestrebt werden. In mehreren Studien konnte ein klarer Überlebensvorteil für eine postoperative Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (HNC) mit extrakapsulärer Ausbreitung und/oder nicht tumorfreien Resektionsrändern im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie belegt werden (Adelstein et al. 2003; Bernier et al. 2004; Bernier et al. 2005; Cooper et al. 2012; Pignon et al. 2009; Posner et al. 2007; Zhang et al. 2016). Bei Kopf-Hals-Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium, bei denen eine Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern nicht möglich ist oder erhebliche funktionelle Defizite/Organverlust drohen, ist die primäre Radiochemotherapie indiziert (National Comprehensive Cancer Network 2020).

Humane Papillomviren (HPV)-assoziierte Oropharynxkarzinome stellen seit der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation eine eigene Tumorentität dar und haben im Gegensatz zu HPV-negativen Oropharynxkarzinomen eine signifikant bessere Prognose (Ang et al. 2010; Gillison et al. 2012; Wittekind 2017). In vielen Fällen führt die Anwendung der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation zu einem Downstaging bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (Cramer et al. 2017; Hoffmann und Tribius 2019; National Comprehensive Cancer Network 2020; Wittekind 2017). Kontrovers diskutiert wird, dass die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation sich zum Nachweis der HPV-Genese alleinig auf den immunhistochemischen Nachweis des Surrogatmarkers p16^{INK4a} stützt (Hoffmann und Tribius 2019; Huang und O'Sullivan 2017; Lydiatt et al. 2017; O'Sullivan et al. 2016). Der direkte Nachweis mittels HPV-Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer E6/E7 In-Situ-Hybridisierung ist zur Sicherung der HPV-Genese bei Oropharynxkarzinomen nicht Standard (National Comprehensive Cancer Network 2020; Hoffmann und Tribius 2019). Zahlreiche Studien zeigen, dass es eine Diskrepanz zwischen dem Nachweis des Surrogatmarkers p16^{INK4a} und dem molekularbiologischen Nachweis von HPV-DNA/-RNA gibt (Chung et al. 2014; Hoffmann et al. 2012).

Aktuell wird in laufenden Studien nach geeigneten deintensivierten Therapiekonzepten gesucht, um die Rate der Nebenwirkungen unter Beibehaltung der Wirksamkeit der Therapie zu reduzieren. In einigen Arbeiten wurden bereits erste Ansätze, wie die Anpassung der Dosis der Strahlentherapie und Modifikation der Systemtherapie, untersucht (Chera et al. 2018; Marur et al. 2017; Seiwert et al. 2019). Hierzu evaluierte

die Arbeitsgruppe um Mehanna et. al in ihrer randomisierten Phase-III-Studie, der De-ESCALaTE-Studie, die therapeutische Effektivität und die Toxizität einer deintensivierten Radioimmuntherapie mit Cetuximab im Gegensatz zu einer Radiochemotherapie mit Cisplatin. Sie fanden heraus, dass das deintensivierte Therapiekonzept der Cetuximab- basierten Radioimmuntherapie gegenüber der cisplatinbasierten Radiochemotherapie keinen Vorteil in Bezug auf die Toxizität hatte. Gleichzeitig zeigten sich in Bezug auf die Tumorkontrolle signifikante Nachteile (Mehanna et al. 2019). Auch die Arbeitsgruppe um Gillison et al. wiesen in ihrer Publikation der RTOG1016-Studie nach, dass das deintensivierte Therapiekonzept der Cetuximab-basierten Radioimmuntherapie gegenüber der Standard- Cisplatin-basierten Radiochemotherapie unterlegen war. Es ergab sich kein Vorteil in Bezug auf die Toxizität. Gleichzeitig wiesen sie signifikante Nachteile in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Tumorkontrolle nach (Gillison et al. 2019).

Prognose

Die Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hat in den letzten Jahrzehnten durch die roboterassistierte Chirurgie und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie große Fortschritte erfahren. Trotzdem hat sich die Prognose für Patienten mit HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren insgesamt nicht wesentlich verbessert. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren beträgt für lokal fortgeschrittene Tumore nur ca. 27% für Patienten, die mit einer Radiotherapie behandelt wurden, bzw. 29,1% für Patienten, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden (Cooper et al. 2012).

Die HPV-positiven Tumore zeigen ein besseres Ansprechen auf eine Radio(chemo)therapie und haben damit eine deutlich bessere Prognose. Es wurden 3-Jahres Überlebensraten von bis zu 83% bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 65% beschrieben (Anantharaman et al. 2018, Ang et al. 2010).

Bei Männern sind in Deutschland die Erkrankungsraten für Kopf-Hals-Tumore seit Ende der 1990er-Jahre, außer für Oropharynxkarzinome, rückläufig. Hingegen konnte bei Frauen insgesamt, aber vor allem für Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx, ein Anstieg beobachtet werden. Dieser für beide Geschlechter im Vergleich zu anderen Lokalisationen festzustellende Trend beim Oropharynxkarzinom ist auch in anderen Ländern zu beobachten und deutet auf eine zunehmende ätiologische Bedeutung von HPV-Infektionen hin (Chartuvedi et al. 2013).

Nebenwirkungen

Akute und späte Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während oder nach Bestrahlung auftreten und bis zum 90. Tag nach Therapieabschluss persistieren, zählen zu den Akutnebenwirkungen. Ab dem 91. Tag nach Therapieende gelten persistierende oder neu aufgetretene Nebenwirkungen als späte/chronische Nebenwirkungen (Cox et al. 1995).

Zu den häufigsten radiogenen akuten und späten Nebenwirkungen gehören die Mukositis, Dermatitis, Dysphagie, Xerostomie, aber auch das Lymphödem. Bei primär chirurgisch behandelten Patienten kommt es aufgrund der Tumorsektion, der Dissektion von Lymphknoten im Rahmen der Diagnostik und/oder der Neck Dissection und ggf. der adjuvanten Bestrahlung, zu einer Unterbrechung der lymphatischen Strukturen. Somit haben Patienten mit einem HNC ein erhöhtes Risiko, ein sekundäres Lymphödem zu entwickeln, ein sogenanntes Kopf-Hals-Lymphödem (Head and neck lymphedema, HNL) (Deng et al. 2012a; Rasmussen et al. 2017; Smith et al. 2014).

Zur Erfassung akuter und später Nebenwirkungen haben internationale Arbeitsgruppen und wissenschaftliche Organisationen seit 1988 bzw. 1992 gemeinsame Ideen zur Einteilung entwickelt (Seegenschmiedt 2006). Akute und späte Nebenwirkungen werden unterschiedlich untergliedert und bauen auf jahrelanger klinischer Erfahrung auf (Pedersen et al. 1994). 1979 wurden von der World Health Organisation (WHO) eine Definition und Klassifikation für Nebenwirkungen in der Onkologie veröffentlicht. Sie bezogen sich alleinig auf die Nebenwirkungen nach erfolgter Chemotherapie (World Health Organisation 1979). Eine interdisziplinäre Erweiterung der akuten Toxizitätskriterien erfolgte 1988 im Rahmen einer Konsensuskonferenz durch das National Cancer Institute mit den sogenannten Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien) zur Erfassung der akuten Nebenwirkungen nach erfolgter Chemo- und Radiotherapie (NCI 1988; NCI 1993). Im deutschen Sprachraum wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Tumorzentren (ADT) eine veränderte CTC-Klassifikation für kontrollierte multizentrische Studien in der Onkologie empfohlen (Seegenschmiedt 2006). Durch weitere Differenzierung der CTC-Kriterien sind in

mehreren Schritten sehr umfassende und im deutschen Sprachraum eine aktuell vierte Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) entstanden (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016). Die CTCAE-Klassifikation setzt sich aus Systemorganklassen (SOC) zusammen. Innerhalb jeder SOC werden unerwünschte Ereignisse (UE) gelistet und mit dem Schweregrad bzw. Ausmaß beschrieben. Die Schweregrade werden von Grad 1 (geringe, asymptomatische oder milde Symptome), Grad 2 (mäßige Symptome), Grad 3 (schwere Symptome), Grad 4 (lebensbedrohliche Auswirkungen) und Grad 5 (Tod im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis) eingeteilt. Dabei sind nicht alle Schweregrade für alle UE angemessen (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016; siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Auszug aus CTCAE-Klassifikation (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016)

CTCAE-Klassifikation							
UE	Schweregrad						Med DRA
	Synonym	1	2	3	4	5	
Halsödem	Halsschwellung	Asymptomatisches lokalisiertes Halsödem	Mäßiges Halsödem; Einschränkung der instrumentellen ATL	Allgemeines Halsödem (z. B. Schwierigkeit, den Hals zu drehen); Einschränkung der selbstversorgenden ATL	-	-	1005 4482
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch eine Schwellung aufgrund übermäßiger Flüssigkeitsansammlung am Hals.							
Gesichtsödem	Faziales Ödem; Gesichtsschwellung	Lokalisiertes faziales Ödem	Mäßiges lokalisiertes faziales Ödem; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwere Schwellung; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	-	-	1001 4222
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch eine Schwellung aufgrund übermäßiger Flüssigkeitsansammlung in Gesichtsgewebe.							
Trismus	Eingeschränkte Mundöffnung; Kieferklemme; Kiefersperre	Verminderter Bewegungsumfang ohne Behinderung des Essens	Verminderter Bewegungsumfang, der kleine Bissen, weiche Nahrung oder Pürees verlangt	Verminderter Bewegungsumfang, unfähig sich oral zu ernähren oder zu hydrieren (mit Flüssigkeit zu versorgen)			1004 4684
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch die Unfähigkeit den Mund aufgrund einer Herabsetzung des Bewegungsumfanges der Kaumuskulatur vollständig zu öffnen.							
Geschmacksstörung	Geschmacksempfinden	Veränderter Geschmack, aber kleine Änderung der Ernährung	Veränderter Geschmack mit Änderung der Ernährung (z. B. orale Supplemente); widerlicher oder unangenehmer Geschmack; Geschmacksverlust		-	-	1001 3911

Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch anormale sensorische Erfahrung mit Nahrungsmitteln; dies kann mit einer Verminderung des Geruchssinnes verbunden sein.

UE	Schweregrad						Med DRA
	Synonym	1	2	3	4	5	
Orale Mukositis	Mundschleimhaut-entzündung	Asymptomatisch oder geringe Symptome; Intervention nicht angezeigt	Mäßige Schmerzen; keine Beeinträchtigung der oralen Aufnahme; modifizierte Ernährung angezeigt	Schwerer Schmerz; beeinträchtigt Nahrungsaufnahme	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt.	Tod	1002 8130

Definition: Eine Erkrankung, gekennzeichnet durch eine Entzündung der Mundschleimhaut.

Gesichtsschmerz	Fazialisschmerz; Nervus facialis-Schmerz	Leichter Schmerz	Mäßiger Schmerz; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwerer Schmerz; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	-	-	1001 6059
------------------------	--	------------------	--	--	---	---	--------------

Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch das Gefühl deutlicher Beschwerden im Gesicht.

Heiserkeit		Leichte oder intermittierende Stimmänderung; vollständig verstehbar; selbstauflösend	Mäßige oder persistierende Stimmänderungen; kann gelegentlich Wiederholungen erfordern, aber am Telefon verständlich; medizinische Intervention angezeigt	Schwere Stimmveränderungen einschließlich hauptsächlich Flüstersprache	-	-	1002 0201
-------------------	--	--	---	--	---	---	--------------

Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch eine harsche und kratzende Stimme, die vom Kehlkopf herkommt oder zu diesem sich ausbreitet.

Stimmänderung		Leichte oder intermittierende Änderung der normalen Stimme	Mäßige oder persistierende Änderung der normalen Stimme; noch verstehbar	Schwerwiegende Stimmänderung einschließlich hauptsächlich flüsternde Sprache; kann für Verständlichkeit häufige Wiederholung oder face-to-face Kontakt notwendig machen	-	-	1004 7681
----------------------	--	--	--	---	---	---	--------------

Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch eine Veränderung in dem Klang und/oder der Geschwindigkeit der Stimme.							
UE	Schweregrad						Med DRA
	Synonym	1	2	3	4	5	
Mund- trockenheit	Xerostomie	Symptomatisch (z. B. trockener oder dicker Speichel) ohne signifikante diätetische Änderung; unstimulierter Speichelfluss >0,2 ml/min	Mäßige Symptome; orale Aufnahmeänderungen (z. B. reichlich Wasser, andere Gleitmittel, Nahrung begrenzt auf Brei, und/oder weiche, feuchte Nahrungsmittel); unstimulierter Speichelfluss 0,1 bis 0,2 ml/min	Unfähigkeit angemessen oral zu ernähren; Sonden-ernährung oder TPE angezeigt; unstimulierter Speichelfluss < 0,1 ml/min	-	-	1001 3781
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch verringerten Speichelfluss in der Mundhöhle.							
Nausea	Übelkeit; Brechreiz	Appetitverlust ohne Änderung der Essgewohnheiten.	Oral Aufnahme verringert ohne wesentlichen Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung.	Unzureichende orale kalorische oder flüssige Aufnahme; Sonden-ernährung; Totale Par-enterale Ernährung (TPE) oder Krankenhaus-einweisung angezeigt.	-	-	1002 8813
Definition: Eine Störung, gekennzeichnet durch ein mulmiges Gefühl und / oder den Drang zu erbrechen.							

Die am meisten verwendete Klassifikation der Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfolgt nach die Kriterien der Radiation Therapie Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Sie unterteilt in Akutnebenwirkungen (siehe Tabelle 2) und Spätreaktionen (siehe Tabelle 3) (Cox et al. 1995; RTOG 2015). In dieser Klassifikation werden das Ausmaß der Nebenwirkungen in vier Schweregrade unterteilt.

Tabelle 2: Akutnebenwirkungen der Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich (Cox et al. 1995)

Akutnebenwirkungen der Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich				
Organ/ Gewebe	Schweregrad			
	1	2	3	4
Haut	leichtes Erythem; trockene Desquamation; Haarausfall; reduzierte Schweiß- sekretion	ausgeprägtes Erythem; vereinzelt feuchte Epitheliolyse; mäßiges Ödem	lückenlose, feuchte Epitheliolyse (außerhalb der Hautfalten); starkes Ödem	Ulzeration; Blutung; Nekrose
Schleimhaut	geringe Schmerzen, kein Analgetikum erforderlich	fleckförmige Mukositis mit entzündlichem serös-blutigem Ausfluss; moderate Schmerzen, Analgetika erforderlich	lückenlose, fibröse Mukositis; starke Schmerzen, Narkotisierung erforderlich	Ulzeration, Hämorrhagie, Nekrose
Speichel- drüse	geringe Mundtrockenheit, jedoch gute Stimulierbarkeit; leicht eingedickter Speichel, leicht veränderter Geschmack (metallisch);	mäßige bis vollständige Mundtrockenheit; geringe Stimulierbarkeit; klebrig dicker Speichel, viel Flüssigkeit, breiige Nahrung notwendig	keine	akute Nekrose der Speichel-drüse,
Pharynx, Ösophagus	Leichte Dysphagie oder Odynophagie; kann örtliche Betäubungs-mittel oder Analgetika ohne narkotische Wirkung erfordern; weiche Kost	mäßige Dysphagie oder Odynophagie; kann narkotisierende Analgetika erfordern; breiige / flüssige Kost	schwere Dysphagie oder Odynophagie mit Dehydration und Gewichtsverlust (>15% vom Ausgangs- gewicht), PEG- Sonde und Flüssigkeit i.v. erforderlich	komplette Obstruktion; Ulzeration, Perforation, Fistelbildung
Kehlkopf	leichte oder intermittierende Heiserkeit; Husten ohne Notwendigkeit für Antitussiva, Rötung der Schleimhaut	anhaltende Heiserkeit mit Erhalt der Aussprache, Halsschmerzen, fleckförmiges fibrinöses Exsudate oder geringes Ödem des Aryknorpels, die keine narkotisierenden Analgetika erfordern, Husten der Antitussiva erfordert	Flüsterstimme, Halsschmerzen oder Ohrschmerz, der narkotisierende Analgetika erfordern, lückenlose fibrinöse Exsudate, ausgeprägtes Ödem des Aryknorpels	Ausgeprägte Luftnot, Stridor oder Hämoptysis mit der Notwendigkeit der Tracheostomie oder Intubation

Tabelle 3: Spätreaktionen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich (Cox et al. 1995)

Spätreaktionen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich				
Organ/ Gewebe	Schweregrad			
	1	2	3	4
Haut	geringe Atrophie; Pigmentveränderung; geringer Haarausfall	flächige Atrophie, geringe Teleangiectasie, vollständiger Haarverlust	ausgeprägte Atrophie; ausgeprägte Teleangiectasie	Ulzeration
Schleimhaut	geringe Atrophie und Trockenheit	mäßige Atrophie und Teleangiectasien, wenig Schleim	deutliche Atrophie mit kompletter Trockenheit, ausgeprägte Teleangiectasien	Ulzeration
Speicheldrüse	Geringe Mundtrockenheit jedoch gute Stimulierbarkeit;	mäßige Mundtrockenheit, geringe Stimulierbarkeit; viel Flüssigkeit, breiige Nahrung	starke Mundtrockenheit ohne Stimulierbarkeit; keine festen Speisen, flüssige Nahrung	Fibrose (komplette Atrophie); parenterale Ernährung
Kehlkopf	Heiserkeit, geringes Ödem des Aryknorpels	mäßiges Ödem des Aryknorpels, Knorpelentzündung	Schwergradiges Ödem des Aryknorpels und Knorpelentzündung	Nekrose
Ösophagus	geringe Fibrose; leichte Schluckstörung; kein Schmerz beim Schlucken	Schwierigkeiten, feste Nahrung zu schlucken; Dilatation kann erforderlich sein	ausgeprägte Fibrose; ausschließlich Flüssigkeit schluck- bar; Schmerz beim Schlucken; Dilata- tion erforderlich	Nekrose; Perforation; Fisteln

1992 wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz vom National Cancer Institute (NCI) durch eine Vielzahl von Studiengruppen (Cancer and Leukemia Group B (CALGB), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), Pediatric Oncology Group (POG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Southwest Oncology Group (SWOG)) eine fachübergreifende Systematik zur Dokumentation von chronischen Toxizitätsfolgen nach erfolgten onkologischen Therapien die LENT-SOMA-Klassifikation entwickelt und durch die EORTC und RTOG akzeptiert (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995; Seegenschmiedt 2006).

Die Akronyme LENT und SOMA stehen für „late effects of normal tissues“ und „subjective, objective, management and analytic categories“. Berücksichtigt werden alle Spätreaktionen bzw. chronische Nebenwirkungen, die durch chirurgische, chemo- oder radiotherapeutische Maßnahmen allein oder kombiniert ausgelöst werden.

Übereinstimmend mit den anderen Klassifikationen werden in der LENT-SOMA Klassifikation vier Schweregrade definiert. (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995; LENT-SOMA 1995) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Auszug aus LENT-SOMA-Klassifikation (LENT-SOMA 1995)

LENT-SOMA-Klassifikation Haut und subkutanes Gewebe				
	Schweregrad			
	1	2	3	4
Subjektiv				
1. Schuppung, Rauheit	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Ständige Aufmerksamkeit nötig	
2. Gefühlsstörung	Hypersensibilität bzw. Juckreiz	zeitweilig Schmerzen	dauerhaft Schmerzen	behindernde Fehlfunktion
Objektiv				
1. Ödem	vorhanden bzw. asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall
2. Alopezie (Kopfhaare)	ausdünnend	fleckig, dauerhaft	vollständig, dauerhaft	
3. Änderung der Pigmentierung	vorübergehend, geringfügig	dauerhaft, deutlich		
4. Ulkus bzw. Nekrose	nnur epidermal	dermal	subkutan	freiliegender Knochen
5. Teleangiektasie	gering	mäßig <50%	massiv >50%	
6. Fibrose bzw. Narbe	vorhanden bzw. asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall
7. Atrophie bzw. Kontraktion (Einsenkung, Vertiefung)	vorhanden bzw. asymptomatisch	symptomatisch bzw. <10%	sekundäre Fehlfunktion bzw. 10-30%	völliger Funktionsausfall bzw. >30%

Management				
1. Trockene Haut			medikamentöse Therapie	
2. Gefühlsstörung		zeitweilig Medikamente	dauernd Medikamente	
3. Ulkus			medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw.. Amputation
4. Ödem			medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw.. Amputation
5. Fibrose bzw. Narbe			medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw.. Amputation
Analyse				
Farbfotos	Beurteilung von Veränderungen im Aussehend Ja/Nein, Datum:			

Die in dieser Arbeit erfassten akuten sowie späten Nebenwirkungen wurden analog der Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Cox et al. 1995), der für den deutschen Sprachraum modifizierten CTCAE-Klassifikation (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016) und LENT-SOMA Klassifikation (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995; LENT-SOMA 1995) eingeteilt und dokumentiert.

Unter anderem ist als Beispiel das externe Lymphödem des Kopf-Hals-Bereichs als späte Nebenwirkung zu nennen. Bislang findet dieses in den vorgenannten Klassifikationen keine Einordnung als späte Nebenwirkung. Deshalb wurde es in dieser vorliegenden Arbeit in Analogie zu den Klassifikationen der EORTC-RTOG, CTCAE und LENT-SOMA erfasst.

3.2 Das Lymphödem im Kopf-Hals-Bereich

Die Entstehung eines Hals-Kopf-Lymphödems (Head and neck lymphedema, HNL) ist eine häufig auftretende Komplikation bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor nach multimodaler Therapie. Die Prävalenz eines sekundären HNL wird je nach Literatur mit 12% bis 75% angegeben (Anand et al. 2018; Büntzel et al. 2007; Deng et al. 2012a; Schiefke et al. 2009; Wolff et al. 2009; Ridner et al. 2016). Obwohl es Richtlinien für die Diagnostik und Behandlung des HNL gibt, wird das HNL meist nur lückenhaft erfasst und ist damit meist unterrepräsentiert und therapiert (Cohen et al. 2016; Damstra und Halk 2017; Deng et al. 2019; Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen 2017; Nekhlyudov et al. 2017). Weitere Studien sind notwendig, um die Risikofaktoren für die Entstehung eines sekundären HNL bei Patienten mit HNC und dessen Effekte auf Symptomlast, Funktionsverlust und Lebensqualität (QOL) zu untersuchen (Anand et al. 2018; Deng et al. 2012a).

Anatomie und Funktion des Lymphsystem

Das lymphatische System dient dem Transport von eiweißreicher Flüssigkeit – der Lymphe - aus dem Interzellularraum und deren Zuführung in das venöse Blutgefäßsystem (International Society of Lymphology 2020; Földi et al. 2005). Die Lymphflüssigkeit sammelt sich zunächst in den Lymphkapillaren. Diese enden blind oder sind als feines Netzwerk im lockeren Bindegewebe angeordnet (Kubick 1993). Von dort erfolgt der Weitertransport der Lymphe in mit Gefäßklappen ausgestattete Sammelgefäße, den sogenannten Lymphkolektoren (Kubick 1993). Diese werden in drei Untergruppen eingeteilt: Das oberflächliche (subkutane, epifasziale) System sorgt für den Abtransport der Flüssigkeit im Bereich der Haut (Cutis) und Unterhaut (Subcutis) (Kubick 1993). Das tiefe (subfasziale) System, das die Lymphe aus tiefer gelegenen Strukturen, wie Muskeln, Gelenken, Knochen und Muskeln beseitigt und die Sammelgefäße des tiefen Lymphgefäßsystem, die den Arterien und ihren Begleitvenen folgen. Sie sind in einer gemeinsamen Gefäßscheide eingeschlossen (siehe Abbildung 3/B) (Földi et al. 2005; Kubick 1993). Die dritte Gruppe, die Organlymphgefäße (viszerales Lymphgefäßsystem), besteht aus Sammelgefäßen (einer Untergruppe der tiefen Lymphkolektoren), die dem Blutgefäßsystem der Organe folgen. Das oberflächliche und das tiefe System sind durch Perforansgefäße miteinander verbunden und leiten Lymphe aus der Tiefe zur Oberfläche (siehe Abbildung 3/A) (Földi et al. 2005; Kubik 1993). Der Abschnitt eines Sammelgefäßes

zwischen zwei Gefäßklappen wird als Lymphangion bezeichnet. Diese kontrahieren spontan. Die Füllung mit Lymphe führt zur Öffnung der proximalen Gefäßklappen und einem gleichzeitigen Verschluss der distalen Gefäßklappen (Földi et al. 2005; Kubick 1993). Dies verhindert einen Rückfluss der Lymphe. Die Kontraktionen des Lymphangion werden unter anderem durch Muskelbewegung, den Pulsschlag in den umgebenden Arterien (siehe Abbildung 3/C), durch die Atemarbeit und von außen wirkenden Kräften wie Massage und Kompression gefördert (Földi et al. 2005). Die in den Lymphstrom eingeschalteten Lymphknoten kommen meist in Gruppen vor. Sie stellen als lymphatisches Gewebe den spezifischen Anteil des Abwehr- bzw. Immunsystems mit zahlreichen Funktionen und Aufgaben dar (Kubik 1993).

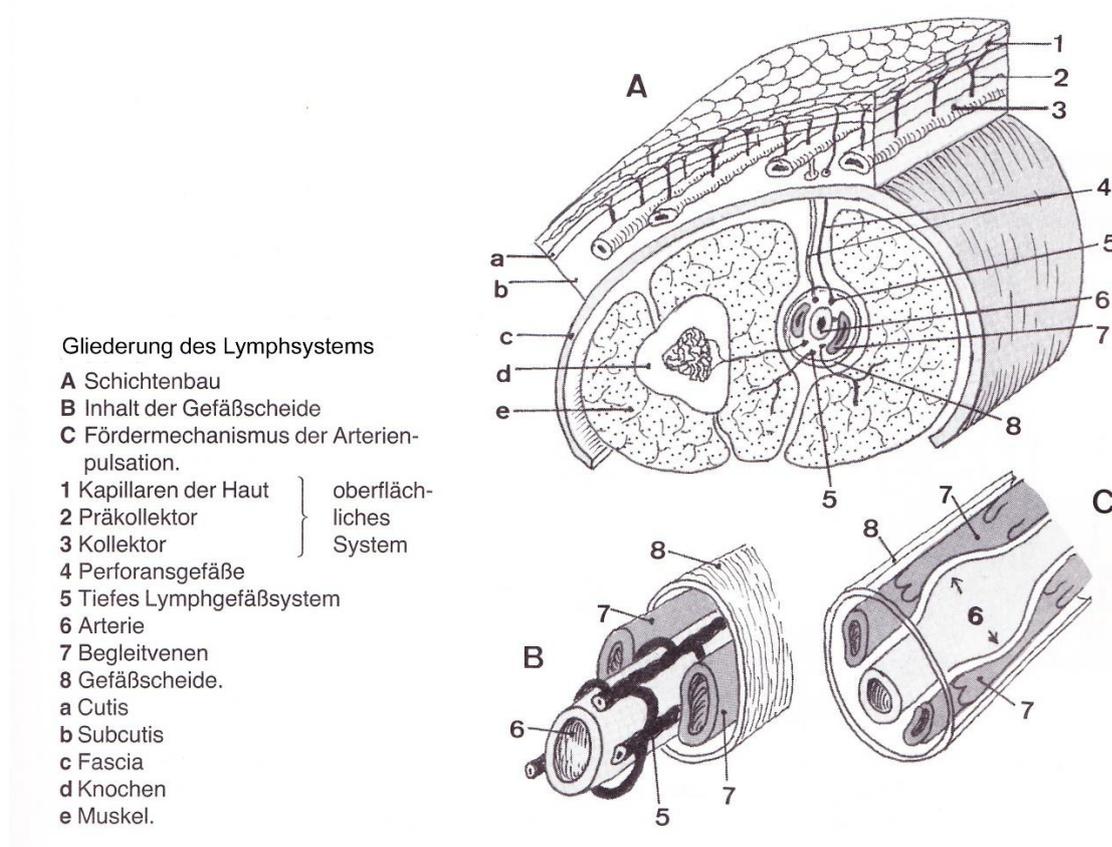


Abbildung 3: Gliederung des Lymphsystem. (Kubik 1993)

Pathophysiologie des Lymphödems

Es gibt grundsätzlich drei Formen der Insuffizienz des Lymphgefäßsystems. Die dynamische Insuffizienz bedeutet, dass das Lymphgefäßsystem gesund ist, voll leistungsfähig und über die normale Transportkapazität verfügt, aber der Bedarf an lymphpflichtiger Wasser- oder Eiweißlast höher ist als die normale Transportkapazität. Eine mechanische Insuffizienz bedeutet, dass das Lymphgefäßsystem krank ist, seine

Transportkapazität reduziert ist, wodurch es nicht im Stande ist, die anfallende lymphpflichtige Eiweißlast zu bewältigen. Die Kombination aus dynamischer und mechanischer Insuffizienz stellt die dritte Form der Insuffizienz des Lymphgefäßsystems dar (Földi und Földi 1993b).

Im Kopf-Hals-Bereich befindet sich ein ausgedehntes Lymphgefäßsystem, das mit über 300 Lymphknoten ein Drittel aller Lymphknoten des Körpers ausmacht. Ein Tumor, dessen chirurgische Behandlung sowie Bestrahlung und Systemtherapie schädigen das Lymphgefäßsystem (Deng et al. 2015). Diese Schädigung der Lymphkapillaren und Sammelgefäße führen zu einer Störung und einer Abnahme des Lymphflusses (Lymphostase). Es kommt zu einem Aufstau von Proteinen und Wasser und Ablagerungen von Gewebstrümmern im interstitiellen Gewebe (Földi et al. 2005; Földi und Földi 1993a). Dieses führt zu einer Schwellung der Weichteile des Halses, der Extremitäten, wie der Finger und Zehen, der Genitalien oder auch des Rumpfes. Der unterbrochene Transport von Immunzellen fördert chronische Entzündungen und kann zu Umbauprozessen im Gewebe mit der Bildung einer Fibrosklerose und zu Fetteinlagerung führen. Dieses verstärkt die Effekte der Lymphostase noch weiter (Földi et al. 2005). Bei Krebserkrankungen kommt es, in deren Verlauf oder therapiebedingt, häufig zur Bildung von sekundären Lymphödemen (Hammerl und Döller 2008). Durch eine postoperative Strahlentherapie tritt das Lymphödem häufiger auf und der Schweregrad ist größer als bei Patienten, die keine Bestrahlung bekommen. Ursächlich dafür ist die als Folge der Bestrahlung auftretende radiogene Fibrose (Narbenbildung), die die Entstehung lympho-lymphatischer Anastomosen bei Lymphostase erschwert (Földi und Földi 1993b).

Klinische Verlaufsstadien des Lymphödems

Aufgrund der regelhaften pathologischen Veränderungen lässt sich das Lymphödem in klinische Verlaufsstadien einteilen (siehe Tabelle 5) (Földi und Földi 1993b). Das proteinreiche Ödem führt zu sekundären Gewebsveränderungen. Im Stadium Null, dem Latenzstadium, zeigt sich noch kein Ödem. Es können jedoch zum Teil Schäden im Lymphgefäßsystem, mit beispielsweise dem Lymphszintigramm, nachgewiesen werden. Im ersten Stadium des Lymphödems binden die Eiweiße im Interstitium Wasser und das erzeugt eine Schwellung. Daraus resultiert jedoch noch keine sekundäre Veränderung des Gewebes. Dieses Stadium wird als spontan reversibles

Stadium bezeichnet. In diesem Stadium bleibt bei erfolgreicher Ödemausschwemmung normales Gewebe zurück. Dies kann durch beispielsweise die komplex physikalische Entstauungstherapie (KPE) erzielt werden. Hochlagerung reduziert oder beseitigt das Ödem (Földi und Földi 1993b). Im zweiten Stadium kommt es zu sekundären, fibrosklerotischen Gewebsveränderungen. Das bedeutet, dass die Schwellung nicht nur aus einer eiweißreichen Flüssigkeitsansammlung besteht, sondern auch Umwandlungsprozesse im Binde- und Fettgewebe stattfinden. Am Beispiel des Lymphödems der Haut führt dies zu den klinischen Symptomen der Verdickung von Kutis und Subkutis durch massive Entwicklung von Fettzellen, Proliferation des Bindegewebes und im Verlauf Verhärtung in Form von Narbenbildung (Sklerose). Es entstehen Lymphzysten und -fisteln, sowie trophische Veränderungen der Epidermis mit Hyperplasie und Hyperkeratose, Pigmenteinlagerungen, leichter Wellung der Haut und warzenartigen Erscheinungen (Elefantenhaut) (Földi und Földi 1993b; Wilting et al. 2017). Mit Störungen der lokalen Immunabwehr mit Anfälligkeit für bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen muss gerechnet werden (Wilting et al. 2017). Eine Ödemreduktion durch Hochlagerung kann hier nicht mehr erreicht werden. Deshalb bezeichnet man dieses Stadium auch als nicht spontan reversibel. Im dritten Stadium haben ausgedehnte fibrosklerotische Veränderungen und Fettgewebsproliferationen bereits stattgefunden. Es kommt zu deformierenden harten Schwellungen, der Elephantiasis (Földi und Földi 1993b).

Tabelle 5: klinische Verlaufsstadien des Lymphödems (Földi und Földi 1993b)

Klinische Verlaufsstadien des Lymphödems	
Stadium	Klinische Symptome
Stadium 0 (Latenzstadium) (subklinisches Stadium)	keine klinischen Symptome, zum Teil pathologisches Lymphszintigramm
Stadium 1 (spontan reversibel)	das Ödem ist von weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert oder beseitigt die Schwellung
Stadium 2 (nicht spontan reversibel)	das Ödem ist hart und reagiert auf Hochlagern nicht mehr mit Abschwellung; sekundäre Gewebsveränderung wie fibrosklerotischer Umbau und Fettgewebsproliferation finden statt
Stadium 3 (Elephantiasis)	deformierende harte Schwellung mit zum Teil typischen Hautveränderungen; sekundäre Gewebsveränderungen wie fibrosklerotischer Umbau und Fettgewebsproliferation haben stattgefunden

Die Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene sind nur sehr unzureichend untersucht. Vermutlich verändert sich das durch den Lymphstau im Interstitium liegende Eiweiß und lockt chemotaktisch Monozyten an. Diese wandeln sich in Makrophagen um und nehmen durch Pinozytose Eiweißmoleküle auf, verdauen diese und sezernieren verschiedene Zytokine, unter anderem Interleukin I. Interleukin I wiederum aktiviert Fibroblasten und eine Bindegewebsproliferation folgt. Makrophagen, die Lipoproteine aufgenommen haben, wandeln sich in Schaumzellen um. Im Anschluss daran ist eine Verfettung des betroffenen Bereichs möglich. Durch die Bindegewebsproliferation entstehen im Ergebnis eine Fibrose und Sklerosierung. (Földi und Földi 1993b; Földi et al. 1974)

Therapie des Lymphödems

Die Standardtherapie des Lymphödems ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Sie kann eine signifikante Reduktion des Lymphödems bewirken (Smith et al. 2010; Tacani et al. 2016). Diese beinhaltet aufeinander abgestimmten Komponenten wie manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt durch zusätzliche manuelle Techniken, Kompressionstherapie mit mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden, Sport- und Bewegungstherapie, eine gesonderte Hautpflege und insbesondere die ausreichende Patientenaufklärung und Schulung zur Selbsthilfe (Földi et al. 2017). Die KPE wird in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase wird versucht, den Aufstau der angefallenen Lymphe aufzulösen. Die zweite Phase dient dem Erhalt der Bemühung, die Lymphostase aufzulösen. (Földi et al. 2017). Die manuelle Lymphdrainage ist eine besondere Behandlungstechnik, die einen Dehnungsreiz auf Kutis und Subkutis ausübt. Durch Mobilisation der Lymphgefäßwände kommt es zu einer Zunahme der spontanen Aktivität der Lymphangionen und damit zu einer Steigerung des Abflusses und der Aufnahme von Flüssigkeit in den Lymphkapillaren. Dies führt zu einer Minderung des Lymphostase (Benninger 2000; Földi et al. 2017). Ein weiterer Bestandteil der KPE ist die Kompressionstherapie. Die Kompressionstherapie kann das Ödem signifikant reduzieren. Durch die Strahlentherapie verhärtetes Gewebe kann ebenfalls durch die Kompression aufgelockert werden (Gültig 2005; Földi et al. 2017). Die Bewegungstherapie, Atemtherapie und allgemein sportliche Aktivitäten sind weitere effiziente Elemente der KPE. Durch Anspannung der Skelettmuskulatur kommt es

dabei zur Anregung der Lymphangionen. Das bewusste Atmen beeinflusst den venösen Blutfluss und führt somit zu einer Zunahme des Lymphflusses (Kwan et al. 2011).

Weitere Therapiemöglichkeiten wurden mit der täglichen Gabe von Selen beschrieben. Diese konnte Lymphödeme des Gesichtes, des Halses und sogar Larynxödeme bei Patienten mit HNC reduzieren (Bruns et al. 2004; Zimmermann et al. 2005).

Symptomlast, Funktionseinschränkungen und Einfluss auf die Lebensqualität

Das Kopf-Hals-Lymphödem kann Missempfindungen wie Taubheits-, Schwere-, Spannungs- und Wärmegefühl hervorrufen. Es kann die Atmung, das Sprechen und die Fähigkeit zu schlucken und somit die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Außerdem können Schmerzen und Verschwommensehen auftreten (Deng et al. 2016). Auch kann die Schwellung das Erscheinungsbild stark verändern, sodass diese Situation für den Patienten und auch für Familienmitglieder äußerst belastend werden kann. Ein hochgradiges Lymphödem kann zur lebensbedrohlichen Situation führen und die stationäre Behandlung oder sofortige Notfallintervention erfordern (Murphy et al. 2007). Ein Vergleich zwischen Patienten mit HNL und ohne HNL zeigte eine deutliche Erhöhung der Anzahl der Symptome und der Schwere der Symptomlast bei Patienten mit einem HNC (Deng et al. 2016). Auch konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung und dem Schweregrad des internen und externen Lymphödems und der Beeinträchtigung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Deng et al. 2012c). Dabei wurden unter anderem Faktoren wie das körperliche, soziale, familiäre und emotionale Wohlbefinden gemessen (List et al. 1996). Auch zeigte sich in dieser Studie, dass die Effektivität der therapeutischen Interventionen suboptimal ist und weitere Verbesserungen in der Behandlung von Patienten mit einem HNL wünschenswert wären (Deng et al. 2012c).

4. Material und Methoden

Diese Arbeit entstand als wissenschaftliche Zusammenarbeit der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Silke Tribius des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Direktorin Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen und des Ambulanzentrums, Strahlentherapie, Leiter Prof. Dr. med. Andreas Krüll. Alle in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Studien am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und in Übereinstimmung mit dem nationalen Recht und der Helsinki-Erklärung von 1975 (in seiner aktuellen, überarbeiteten Form) durchgeführt. Von allen Patienten in dieser Studie wurde die Einverständniserklärung eingeholt.

4.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich aus 280 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor zusammen, die in kurativer Absicht behandelt wurden. Dieses schließt Patienten mit Oropharynx-, Mundhöhlen-, Kehlkopf-, Hypopharynxkarzinomen, Karzinomen mit unbekanntem Primarius (CUP) sowie Karzinomen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen ein. Alle Patienten wurden zunächst primär chirurgisch und anschließend risikoadaptiert behandelt und in dieser Längsschnittstudie zwischen 2007 und 2015 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) standardisiert interdisziplinär nachbeobachtet.

Patientencharakteristika sowie tumor- und therapieassoziierte Faktoren, wie Tumorentität, Tumorausbreitung und Behandlungsdaten mit durchgeführten chirurgischen Interventionen, Chemotherapie- und Radiotherapiedosis und Fraktionierung wurden prospektiv in einer Datenbank mit den Charakteristika Geschlecht, Alter, Nikotin- und Alkoholabusus und weiteren Charakteristika wie dem Karnofsky Index erfasst. Der Karnofsky Index, eigentlich Karnofsky Performance Status (KPS), ist eine 11-stufige Skala, mit der der Allgemeinzustand, die symptombezogene Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und die Fähigkeiten zur Selbstversorgung bei Krebspatienten bewertet werden kann (siehe Tabelle 6) (Karnofsky und Burchenal 1949; Timmermann 2013). Sie reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen, keine Zeichen der Erkrankung) und ist abgestuft in Zehnerschritten bis hin zu 0 Prozent (Tod). Mit seiner Hilfe lassen sich der Progress der Erkrankung abschätzen, Therapieziele ermitteln und eine Prognose erstellen. Akute Nebenwirkungen sowie späte Nebenwirkungen wurden analog der

Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Cox JD et al. 1995), der für den deutschen Sprachraum modifizierten CTCAE-Klassifikation (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016) und LENT-SOMA Klassifikation (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995; LENT-SOMA 1995) erfasst und eingeordnet.

Tabelle 6: Karnofsky Index (Karnofsky performance status scale (KPS))

Karnofsky Index	Beschreibung
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome, normale Lebensführung möglich
80 %	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70 %	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60 %	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40 %	bettlägerig, spezielle Hilfe und Betreuung erforderlich
30 %	wegen schwerer Behinderung, Krankenhauspflege indiziert für geschulte Pflege, noch keine Lebensgefahr
20 %	schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	moribund, Krankheit schreitet schnell fort, tödlich verlaufende Erkrankung
0 %	tot

Die Patientenpopulation von 280 Patienten setzten sich aus 205 männlichen und 75 weiblichen Patienten zusammen. Das mediane Alter beträgt 61 Jahre, der mediane Body-Mass-Index beträgt 24,1 und der mediane Karnofsky Index (KPS) 80%. Acht (2,9%) Patienten hatten einen Tumor mit Lokalisation im Nasopharynx, 112 (40%) Patienten im Oropharynx, 50 (17,9%) Patienten im Hypopharynx sowie Larynx, 78 (27,9%) Patienten in der Mundhöhle und 11 (3,9%) Patienten in den

Nasennebenhöhlen. Ein CUP- Syndrom (Carcinoma of unknown primary) hatten 13 (4,6%) Patienten und acht (2,9%) Patienten hatten einen Kopf-Hals-Tumor anderer Lokalisation. Die Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation (7. Auflage, Wittekind und Meyer 2010) der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) mit T1 wurde bei 51 (18,3%), mit T2 bei 74 (26,5%), mit T3 bei 53 (19%) und mit T4 bei 82 (29,4%) der Patienten diagnostiziert. Bei 19 (6,8%) Patienten konnte die Tumorausdehnung nicht eindeutig festgestellt werden (Tx). Der Lymphknotenstatus N0 und N1 wurde bei 131 (47%) sowie N2 und N3 bei 148 (53%) der Patienten diagnostiziert. Der Differenzierungsgrad wurde bei 149 (53,8%) mit gut (G1) und mäßiggradig (G2) differenziert und bei 128 (46,2%) der Patienten als schlecht differenziert beurteilt. 27 (9,7%) der Patienten hatten ein Tumorstadium UICC I und II und 251 (90,3%) der Patienten ein Stadium III und IV. Bei 260 (92,9%) Patienten wurde ein Kopf-Hals-Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung (Plattenepithelkarzinom, PEC) festgestellt, 20 (7,1%) der Patienten hatten einen Tumor mit anderweitiger Differenzierung. Im Median wurden 22 (12-35) Lymphknoten chirurgisch entnommen, davon waren im Median 1 (0-3) metastatisch befallen. Eine extrakapsuläre Ausbreitung der Metastasen konnte bei 74 (30,8%) der Patienten histologisch nachgewiesen werden. Der Tumor wurde bei 213 (80,4 %) in sano reseziert (R0) und bei 52 (19,6 %) non-in sano (R1). 136 (49,8 %) der Patienten wurden mit Linearbeschleuniger-basierter intensitätsmodulierter Therapie (linear accelerator, Linac-basierter IMRT) behandelt. Mittels der Tomotherapie wurden 137 (50,2 %) der Patienten behandelt. Bei 226 (80,7 %) Patienten wurden beide Halsgefäßsheiden bestrahlt. Eine simultane Radiochemotherapie, bekamen 134 (47,9 %) der Patienten. 187 (73,4 %) der Patienten gaben an Raucher zu sein. Es wurden außerdem die Packungsjahre (PY) erfasst, die sich aus der Zahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre berechnet. Davon hatten 57 (22,4 %) 1-29 Packungsjahre, 86 (33,7 %) 30-50 Packungsjahre (py) und 44 (17,3 %) der Patienten über 50 py (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Patientencharakteristika

Charakteristiken	Patienten (n=280)	Prozent
Geschlecht		
weiblich	75	26,8
männlich	205	73,2
Alter (Jahre)		
medianes Alter (range)	61 (53 – 67)	-
Body-Mass-Index (BMI)		
medianer BMI (range)	24,1 (21,7 – 27,2)	-
Karnofsky Index		
medianer Karnofsky Performance Status (range)	80 (70-90)	-
Tumorlokalisation		
Nasopharynx	8	2,9
Oropharynx	112	40
Hypopharynx/Larynx	50	17,9
Mundhöhle	78	27,9
Nasennebenhöhle	11	3,9
Cancer of unknown primary	13	4,6
andere Lokalisation	8	2,9
Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation		
T1	51	18,3
T2	74	26,5
T3	53	19
T4	82	29,4
Tx	19	6,8
Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation		
N0/N1	131	47
N2/N3	148	53
Histologie		
Plattenepithelkarzinom (SCC)	260	92,9
andere	20	7,1
Differenzierungsgrad		
G1/G2	149	53,8
G3	128	46,2
UICC Stadium		
I/II	27	9,7
III/IV	251	90,3
Status		
R0	213	80,4
R1	52	19,6
Lymphknotenexstirpation		
entnommene Lymphknoten, Median (range)	22 (12-35)	-

befallene Lymphknoten, Median (range)	1 (0-3)	-
extrakapsuläre Ausbreitung		
ja	74	30,8
nein	166	69,2
strahlentherapeutisches Verfahren		
Linac IMRT	136	49,8
TomoTherapy®	137	50,2
Therapie Halsgefäßscheide		
ipsilateral	54	19,3
bilateral	226	80,7
Simultane Chemotherapie		
ja	134	47,9
nein	146	52,1
Nikotinkonsum		
ja	187	73,4
nein	68	26,7
Nikotinkonsum (py)		
1-29	57	22,4
30-50	86	33,7
> 50	44	17,3

4.2 Therapie

Für alle Patienten wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz das Therapieregime festgelegt. Alle Patienten erhielten eine primäre chirurgische Therapie und, je nach Indikation, eine Resektion der Halslymphknoten und Neck Dissection (uni- oder bilateral). Anschließend erfolgte eine risikoadaptierte adjuvante intensitätsmodulierte Radio(chemo)therapie in einer Fraktionierung von 2 Gy Einzeldosis, 5 Fraktionen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Die Gesamtdosis der Bestrahlung betrug 66 Gy bei Patienten mit histologisch gesicherter R1- Resektion und/ oder extrakapsulärer Tumorausbreitung in befallenen Lymphknoten. In Abhängigkeit von den individuellen Risikofaktoren des Patienten erfolgte eine simultane platin-basierte Chemotherapie (Bernier et al. 2005; Bernier et al. 2006; Cooper et al. 2012). Diese erfolgte nach zwei verschiedenen Therapieschemata: Entweder erhielten die Patienten Cisplatin 100 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen d1, 22 und 43 (3 Zyklen) oder wöchentlich 30 mg/m² Körperoberfläche für 6 Zyklen.

Standardmäßig wurde bei der Bestrahlungsplanung versucht, das Normalgewebe und insbesondere die Parotiden zu schonen. Die Mehrzahl der Patienten wurde für eine bestmögliche supportive Therapie stationär behandelt. Die mediane

Behandlungsdauer der Strahlentherapie betrug 45 Tage. Die mediane Zeit von der erfolgten primären Operation bis zum Beginn der Radio(chemo)therapie betrug 44 Tage (Range 13 - 87 Tage). Bei keinem Patienten kam es zu einer Unterbrechung der Radio(chemo)therapie auf Grund von behandlungsassoziierter Toxizität.

Nachbeobachtung

Die Patienten wurden in regelmäßigen Intervallen, spätestens nach 3 Monaten nach erfolgter adjuvanter Therapie, alle 3 Monate für 3 Jahre und danach alle 6 Monate, nachbeobachtet. Bei jedem Nachsorgetermin wurden die Patienten im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde umfassend klinisch im Kopf-Hals-Bereich evaluiert. So erfolgten u.a. standardisiert eine endoskopische sowie sonographische Untersuchung. Die Akut- und Spätnebenwirkungen wurden von einem erfahrenen Strahlentherapeuten standardisiert dokumentiert. Die erste Kontroll-Bildgebung (CT oder MRT) erfolgte im Rahmen der ersten Nachsorgeuntersuchung ca. 3 Monate nach Therapieende. Die Überlebenszeit wurde definiert als die Zeit vom letzten Tag der Radio(chemo)therapie bis zum letzten Ereignis. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate (Range 11-50 Monate).

4.3 Datenanalyse und statistische Methoden

Alle Daten wurden prospektiv gesammelt und in einer Datenbank erfasst (FileMaker Version Pro 16 Advanced, FileMaker Inc., Claris International, Santa Clara, Kalifornien, USA). Der Chi-Quadrat-Test und der Wilcoxon-Test wurde verwendet um statistische Unterschiede in der Verteilung des Medians und die Unabhängigkeit von Wahrscheinlichkeitsverteilungen zwischen Patientenuntergruppen und klinischen oder pathologischen Variablen zu testen. Um das Risiko und die Signifikanz für die lokale Kontrolle, das Überleben ohne Fernmetastasierung, das Gesamtüberleben und das Stadium des Lymphödems bei der letzten Nachuntersuchung zu berechnen, wurde für die Überlebensanalyse eine multivariate Cox-Proportional-Hazard-Regression angewandt. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um abhängige Variablen und Einflussfaktoren für die Vorhersage des Lymphödems im Stadium 2, 3 Monate nach erfolgter Radio(chemo)therapie, zu identifizieren. Aus den angepassten Cox-Modellen wurden Kaplan-Meier-Kurven für die lokale Kontrolle, das Überleben ohne Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben erstellt.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Ergebnisse

280 Patienten erfüllten die Studienkriterien. Das Geschlechterverhältnis beträgt mit 75 (26,8%) weiblichen und 205 (73,2%) männlichen Patienten 2,73: 1,

Drei Monate nach erfolgter strahlentherapeutischer Behandlung hatten 69 (24,6 %) Patienten ein Lymphödem im Stadium 1, 153 (54,6 %) Patienten hatten ein Lymphödem im Stadium 2 und 58 (20,7 %) Patienten hatten kein klinisch nachweisbares Lymphödem (siehe Abbildung 4).

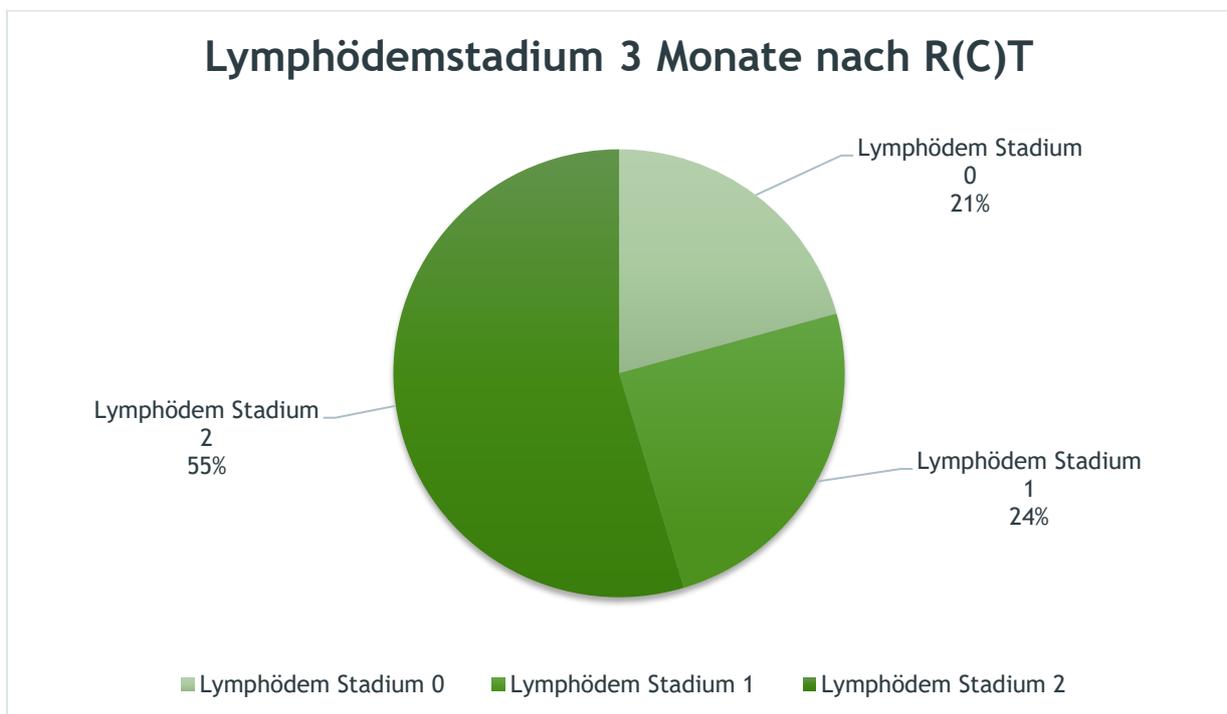


Abbildung 4: Verteilung des Lymphödemstadiums 3 Monate nach Radio(chemo)therapie

Das Lymphödemstadium wurde mit den klinischen Patientendaten korreliert (siehe Tabelle 8). Hier zeigte sich, dass bei Patienten mit einem Lymphödem im Stadium 1 und 2 drei Monate nach erfolgter Strahlentherapie, der Primarius am häufigsten im Oropharynx (96 Patienten, 34,2%) lokalisiert war. Patienten mit einem anfänglichen Lymphödem im Stadium 2 hatten einen höheren Body-Mass-Index (medianer BMI 25 vs. medianer BMI 23,6). Bei Patienten mit Lymphödemen war der Lymphknotenstatus häufiger fortgeschritten (Lymphknotenstatus N2/3 bei 82 Patienten (55,4%) mit Lymphödem im Stadium 2 vs. 24 Patienten (16,2%) mit Lymphknotenstatus N2/3 mit keinem klinisch nachweisbarem Lymphödem). Auch infiltrierten bei Patienten mit

Lymphödemen diese befallenen Lymphknoten häufiger in das umliegende Gewebe (positive extrakapsuläre Ausbreitung bei 49 Patienten (66,2%) mit Lymphödem im Stadium 2 vs. zehn Patienten (13,5%) mit klinisch nicht nachweisbarem Lymphödem). Sie wiesen häufiger ein höheres UICC-Stadium auf (UICC III/IV bei 137 Patienten (54,5%) mit Lymphödem im Stadium 2 vs. 48 Patienten (19,1%) mit klinisch nicht nachweisbarem Lymphödem) und hatten häufiger eine Chemotherapie erhalten (68 Patienten (50,7%) mit Lymphödem im Stadium 2 vs. 35 Patienten (26,1%) mit klinisch nicht nachweisbarem Lymphödem).

Tabelle 8: Patientencharakteristika und Lymphödemstadium 3 Monate nach erfolgter R(C)T

	(n)	Lymph- ödem- stadium 0 n (%)	Lymph- ödem- stadium 1 n (%)	Lymph- ödem- stadium 2 n (%)
Patienten				
gesamt	280	58 (20,7)	69 (24,6)	153 (54,6)
Geschlecht				
weiblich	75	21 (36,2)	19 (27,5)	35 (22,9)
männlich	205	37 (63,8)	50 (72,5)	118 (77,1)
Alter (Jahre)				
medianes Alter (range)	61 (53–67)	61 (49-67)	63 (54-69)	61 (54-67)
Body-Mass-Index (BMI)				
medianer BMI (range)	24,1 (21,7–27,2)	23,6 (21,4–25,9)	23,5 (21,0–25,9)	25 (22,1–27,4)
BMI ≤ 25	157	38 (67)	45 (67)	74 (50)
BMI > 25	116	19 (33)	22 (33)	75 (50)
Karnofsky Index				
medianer Karnofsky Performance Status % (range)	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (70-90)
≤ 70	92	19 (32)	25 (36)	48 (31)
80	78	15 (26)	14 (20)	49 (32)
90	79	12 (21)	23 (34)	44 (29)
100	31	12 (21)	7 (10)	12 (8)
Tumorlokalisation				
Nasopharynx	8	2 (3,4)	3 (4,3)	3 (2)
Oropharynx	112	16 (27,6)	32 (46,4)	64 (41,8)
Hypopharynx/Larynx	50	13 (22,4)	12 (17,4)	25 (16,3)
Mundhöhle	78	13 (22,4)	15 (21,7)	50 (32,7)
Nasennebenhöhle	11	9 (15,5)	2 (2,9)	0 (0)
Cancer of unknown primary	13	2 (3,4)	4 (5,8)	7 (4,6)
andere Lokalisation	8	3 (5,2)	1 (1,4)	4 (2,6)
Tumorausdehnung nach TNM-Klassifikation				
T1/T2	125	22 (38)	36 (52)	67 (44)
T3/T4	135	32 (55)	27 (39)	76 (50)

T3	53	13 (22,4)	11 (15,9)	29 (19,1)
T4	82	19 (32,8)	16 (23,2)	47 (30,9)
Tx	19	4 (6,9)	6 (8,7)	9 (5,9)
Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation 7				
N0/N1	131	34 (58,6)	26 (38,2)	71 (46,4)
N2/N3	148	24 (41,4)	42 (61,8)	82 (53,6)
Differenzierung				
Plattenepithelkarzinom (SCC)	260	52 (89,7)	63 (91,3)	145 (94,8)
andere	20	6 (10,3)	6 (8,7)	8 (5,2)
Differenzierungsgrad				
G1/G2	149	25 (43,9)	39 (56,5)	85 (56,3)
G3	128	32 (56,1)	30 (43,5)	66 (43,7)
UICC Stadium				
I/II	27	10 (17,2)	3 (4,3)	14 (9,3)
III/IV	251	48 (82,8)	66 (95,7)	137 (90,7)
Residualtumorstatus				
R0	213	43 (81,1)	56 (82,4)	114 (79,2)
R1	52	10 (18,9)	12 (17,6)	30 (20,8)
Lymphknotenexstirpation				
entnommene Lymphknoten (Median)	22 (12-35)	18 (12-37)	24 (13-35)	21,5 (12-34,3)
befallene Lymphknoten (Median)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (1-2)	2 (1-3,3)
extrakapsuläre Ausbreitung				
ja	74	10 (20,8)	15 (25)	49 (37,1)
nein	166	38 (79,2)	45 (75)	83 (62,9)
Bestrahlungstechnik IMRT				
Linac basiert	136	22 (39,3)	25 (37,3)	89 (59,3)
Tomotherapie	137	34 (60,7)	42 (62,7)	61 (40,7)
Therapie Halsgefäßscheide				
ipsilateral	54	11 (19)	15 (21,7)	28 (18,3)
bilateral	226	47 (81)	54 (78,3)	125 (81,7)
Chemotherapie				
ja	134	35 (60,3)	31 (44,9)	68 (44,4)
nein	146	23 (39,7)	38 (55,1)	85 (55,6)
Nikotinkonsum				
ja	187	40 (72,7)	44 (68,7)	103 (75,7)
nein	68	15 (27,3)	20 (31,3)	33 (24,3)
Nikotinkonsum in Packungsjahren				
1-29	57	12 (21,8)	14 (21,9)	31 (22,8)
30-50	86	18 (32,7)	20 (31,3)	48 (35,3)
> 50	44	10 (18,2)	10 (15,6)	24 (17,6)

5.2 Ergebnisse der Regressionsanalysen

Das Lymphödem in der akuten und späten Toxizitätsphase nach erfolgter Radio(chemo)therapie

Durch logistische Regressionsanalysen ließen sich mehrere Einflussfaktoren für das Auftreten eines Lymphödems im Stadium 2 beim ersten Nachsorgezeitpunkt (3 Monate nach erfolgter Radio(chemo)therapie) feststellen. So zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Lymphödems im Stadium 2 bei Patienten mit einem höherem Body-Mass-Index (BMI) (OR 1,1; CI, 95% 1,06-1,23, p <0,0001). Bei Patienten, die mit der Tomotherapie behandelt worden waren, zeigten sich im Gegensatz zu Patienten, die mit einer Linac-basierten intensitätsmodulierten Radiotherapie (OR 0,4; CI, 95% 0,21-0,7, p 0,002) behandelt worden waren, eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lymphödems. Weitere Faktoren, assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Grad 2 Lymphödems, waren der Nachweis der extrakapsulären Ausbreitung (OR 3,2; CI 95% 1,58-6,69, p 0,002), die Behandlung beider Halsseiten vs. Behandlung einer Halsseite (OR 2,4; CI 95% 1,08-5,71, p 0,034) und eine simultane Chemotherapie (OR 2,1; CI 95% 1,08-4,09, p 0,03) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Einflussfaktoren für ein Lymphödem Stadium 2 nach 3 Monaten nach Bestrahlungstherapie

	Odd's ratio	Konfidenzintervall 95%	p-Wert
Body-Mass-Index (BMI)	1,1	1,06 - 1,23	<0,0001
Bestrahlungstechnik IMRT			
Tomotherapie vs. Linac basiert	0,4	0,21 - 0,7	0,002
extrakapsuläre Ausbreitung			
positiv vs. negativ	3,2	1,58 - 6,69	0,002
Therapie Halsgefäßscheide			
bilaterale vs. ipsilaterale Behandlung im Kopf-Hals-Bereich	2,4	1,08 - 5,71	0,034
Simultane Chemotherapie			
ja vs. nein	2,1	1,08 - 4,09	0,03

Durch multivariate logistische Regressionsanalysen konnten statistisch signifikante Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Lymphödems im Stadium 2 zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in der Langzeitbeobachtung nach erfolgter Radio(chemo)therapie identifiziert werden. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem niedrigerem Body-Mass-Index (BMI) (HR 0,9; CI 95% 0,8-0,98, p 0,013) und auch Patienten, die mit der Tomotherapie (HR 0,4; CI 95% 0,18-0,87, p 0,021) behandelt worden sind, eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Lymphödems im Stadium 2 zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung hatten. Der Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung (HR 2,6; CI 95% 1,15-5,69, p 0,022) ging mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines chronischen Lymphödems im Stadium 2 einher. Die Einflussfaktoren der Behandlung beider Halsseiten (OR 2,4; CI 95% 1,08-5,71, p 0,188) sowie einer gleichzeitigen Chemotherapie (OR 2,1; CI 95% 1,08-4,09, p 0,03) zeigten keine statistisch signifikante Beeinflussung (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: multivariate logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung von Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Lymphödems im Stadium 2 in der Langzeitbeobachtung zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung

	Hazard ratio	Konfidenzintervall 95%	p-Wert
Body-Mass-Index (BMI)	0,9	0,8 - 0,98	0,013
Bestrahlungstechnik IMRT			
Tomotherapie vs. Linac-basiert	0,4	0,18 – 0,87	0,021
extrakapsuläre Ausbreitung			
positiv vs. negativ	2,6	1,15 – 5,69	0,022
Therapie Halsgefäßscheide			
bilaterale vs. ipsilaterale Behandlung im Kopf-Hals-Bereich	2,3	0,66 – 8,13	0,188
Simultane Chemotherapie			
ja vs. nein	1,1	0,48 – 2,45	0,849

Alle 280 Patienten wurden in regelmäßigen Intervallen, 3 Monate nach adjuvanter Therapie, alle 3 Monate 3 Jahre lang und danach alle 6 Monate, nachbeobachtet. Zum Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtung, ca. 3 Monate nach Radio(chemo)therapie, zeigte sich bei 153 (54,6%) Patienten ein Lymphödem im Stadium 2. Von diesen 153 Patienten entwickelte sich in der Langzeitbeobachtung bei 88 (32%) Patienten das Lymphödem vollständig zurück und war zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung klinisch nicht mehr vorhanden. Bei 34 (12%) Patienten war ein Lymphödem Stadium 1 und bei 31 (11%) Patienten ein Lymphödem Stadium 2 zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung nachweisbar (Abbildung 5, Feld A, rote Balken).

Zum Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtung (3 Monate nach Radio(chemo)therapie) hatten 69 (24,6%) Patienten ein Lymphödem im Stadium 1. Die Mehrheit davon, 43 (15%) Patienten, zeigte zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ein Lymphödem im Stadium 0, bzw. bei ihnen war klinisch kein Lymphödem mehr nachweisbar. 21 (8%) Patienten zeigten ein Lymphödem im Stadium 1 und 5 (2%) Patienten ein Lymphödem im Stadium 2 zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (Abbildung 5, Feld B, orangefarbene Balken).

42 (15%) von 58 (20,7%) Patienten ohne Lymphödem zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge entwickelten auch im Verlauf der Langzeitbeobachtung kein klinisch nachweisbares Lymphödem. 11 (4%) Patienten entwickelten im Verlauf ein Lymphödem im Stadium 1 und 5 (2%) ein Lymphödem im Stadium 2 bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. (Abbildung 5, Feld C, grüne Balken).

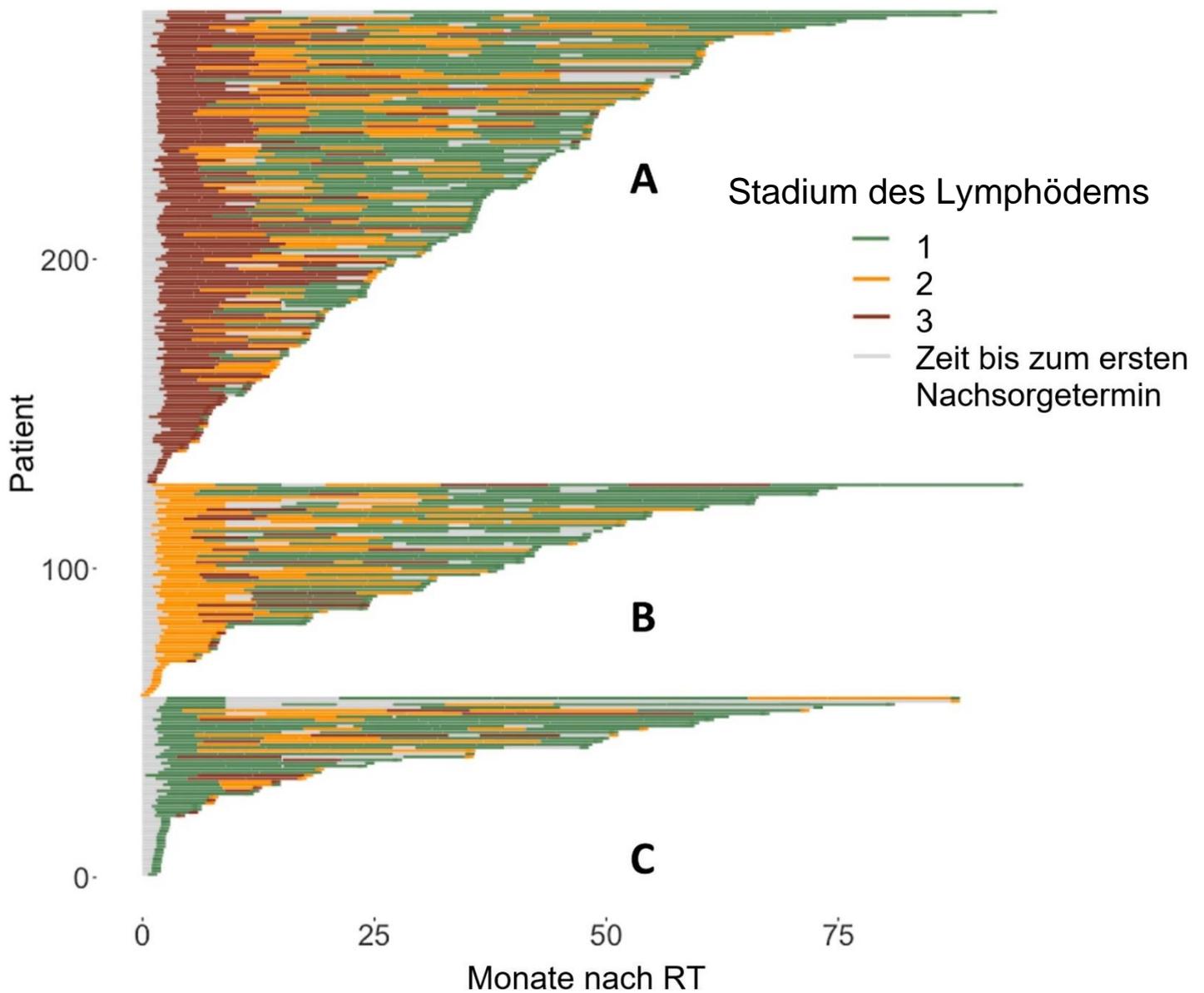


Abbildung 5: Langzeitbeobachtung des externen Lymphödemstadiums in Monaten nach erfolgter Radio(chemo)therapie (sortiert nach dem Lymphödemstatus zum Zeitpunkt des ersten Nachsorgetermin: Feld A) Patienten mit Lymphödem Stadium 2 (rote Balken); Feld B) Patienten mit Lymphödem Stadium 1 (orangefarbene Balken); Feld C) Patienten mit Lymphödem Stadium 0 (grüne Balken))

Lokalrezidive

Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Faktoren zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs nach Strahlentherapie ermittelt. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) (HR 0,9, CI 95% 0,8-1, p 0,04) eine statistisch signifikante geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs haben. Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs konnte dem Vergleich eines Lymphödems jeden Stadiums entnommen werden (Stadium 1 vs. Stadium 0) (HR 1,1, CI 95% 0,3 – 4,8, p 0,87) (Stadium 2 vs. Stadium 0) (HR 1,4, CI 95% 0,4 – 5,1, p 0,63). Ebenso erwiesen sich die extrakapsuläre Ausbreitung (HR 0,9; CI 95% 0,3-2,6, p 0,79), das Alter bei Bestrahlung (HR 1, CI 95% 1-1,1, p 0,34), der Lymphknotenstatus (N0/1 vs. N2/3) (HR 0,8, CI 95% 0,3-2,1, p 0,71), der Residualstatus (R1 Status vs. R0 Status) (HR 0,8, CI 95% 0,3-2,4, p 0,7), das UICC Stadium (Stadium III/IV vs. Stadium I/II) (HR 0,9, CI 95% 0,2-4,5, p 0,94) und die simultan erfolgte Chemotherapie (HR 0,8, CI 95% 0,3-2, p 0,56) ohne statistisch signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse zu prognostischen Faktoren des lokalen Rezidivs nach Strahlentherapie

	Hazard ratio	Konfidenzintervall 95%	p-Wert
Lymphödemstadium			
1 vs. 0	1,1	0,3 – 4,8	0,87
2 vs. 0	1,4	0,4 – 5,1	0,63
Alter bei Bestrahlung	1	1 - 1,1	0,34
Body-Mass-Index (BMI)	0,9	0,8 - 1	0,04
extrakapsuläre Ausbreitung			
positiv vs. negativ	0,9	0,3 – 2,6	0,79
Lymphknotenstatus			
N2/N3 vs. N0/N1	0,8	0,3 – 2,1	0,71
Residualstatus			
R1 vs. R0	0,8	0,3 – 2,4	0,7
UICC-Stadium			
III/IV vs. I/II	0,9	0,2 – 4,5	0,94
Simultane Chemotherapie			
ja vs. nein	0,8	0,3 – 2	0,56

Die lokale Kontrolle nach 3 Jahren war in der Gruppe der Patienten mit einem Lymphödem Stadium 1 94,1% und in der Gruppe mit einem Lymphödem Stadium 2 90,4%. Bei den Patienten ohne klinisch nachweisbarem Lymphödem (Lymphödem Stadium 0) waren es 88,7%. (siehe Abbildung 6).

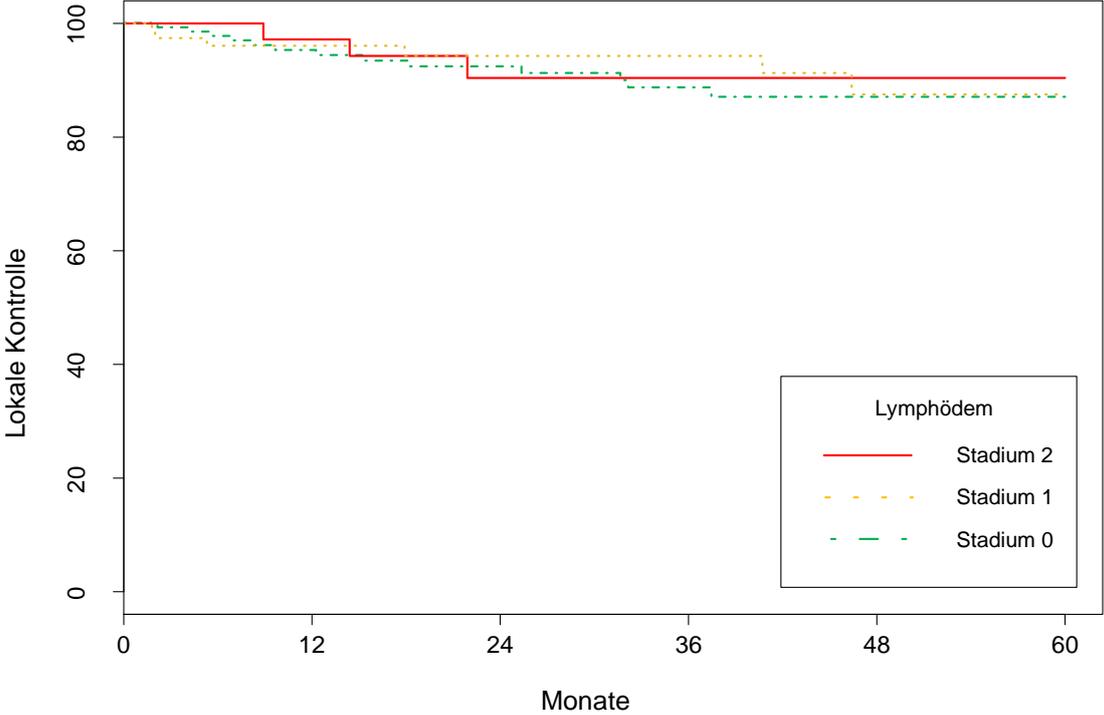


Abbildung 6: Freiheit von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Lymphödemstadium 3 Monate nach Radio(chemo)therapie nach Kaplan-Meier (1958) 3 Jahre nach Radio(chemo)therapie

Fernmetastasen

Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Einflussgrößen zur Auftretenswahrscheinlichkeit von Fernmetastasen nach Strahlentherapie ermittelt. Hierbei erwies sich ein höherer Body-Mass-Index (BMI)(HR 1,2, CI 95% 1 - 1,3, p 0,02) und das Lymphödem im Stadium 2 (Stadium 2 vs. Stadium 0) (HR 0,1, CI 95% 0 – 0,6, p 0,01) in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Fernmetastasen nach Strahlentherapie als statistisch signifikant. Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Fernmetastasen zeigten das Lymphödem im Stadium 1 (Stadium 1 vs. Stadium 0) (HR 0,4, CI 95% 0,1 – 1,9, p 0,28). Ebenso erwiesen sich die extrakapsuläre Ausbreitung (HR 1,5; CI 95% 0,4 – 5,8, p 0,53), das Alter bei Bestrahlung (HR 1, CI 95% 1-1,1, p 0,54), der Lymphknotenstatus (N2/N3 vs. N0/N1)(HR 2, CI 95% 0,4 – 9,3, p 0,36), der Residualstatus (R1 vs. R0)(HR 1,9, CI 95% 0,6 – 6,2, p 0,28), das UICC Stadium (Stadium III/IV vs. Stadium I/II)(HR 0,6, CI 95% 0,1 – 6,3, p 0,68) und simultan erfolgte Chemotherapie (HR 3, CI 95% 0,7 – 12,4, p 0,12) ohne statistisch signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Cox-Regressionsanalyse zu prognostischen Faktoren des Fernrezidivs nach Strahlentherapie

	Hazard ratio	Konfidenzintervall 95%	p-Wert
Lymphödemstadium			
1 vs. 0	0,4	0,1 – 1,9	0,28
2 vs. 0	0,1	0 - 0,6	0,01
Alter bei Bestrahlung	1	1 - 1,1	0,54
Body-Mass-Index (BMI)	1,2	1 – 1,3	0,02
extrakapsuläre Ausbreitung			
positiv vs. negativ	1,5	0,4 – 5,8	0,53
Lymphknotenstatus			
N0/1 vs. N2/3	2	0,4 – 9,3	0,36
Residualstatus			
R0 vs. R1/2	1,9	0,6 - 6,2	0,28
UICC-Stadium			
I/II vs. III/ IV	0,6	0,1 – 6,3	0,68
Simultane Chemotherapie			
ja vs. nein	3	0,7 – 12,4	0,12

Das fernmetastasenfreie Überleben nach 3 Jahren betrug in der Gruppe der Patienten mit einem Lymphödem Stadium 1 94,0% und in der Gruppe mit einem Lymphödem Stadium 2 90%. Bei den Patienten ohne klinisch nachweisbarem Lymphödem (Lymphödem Stadium 0) waren es 98,3% (siehe Abbildung 7).

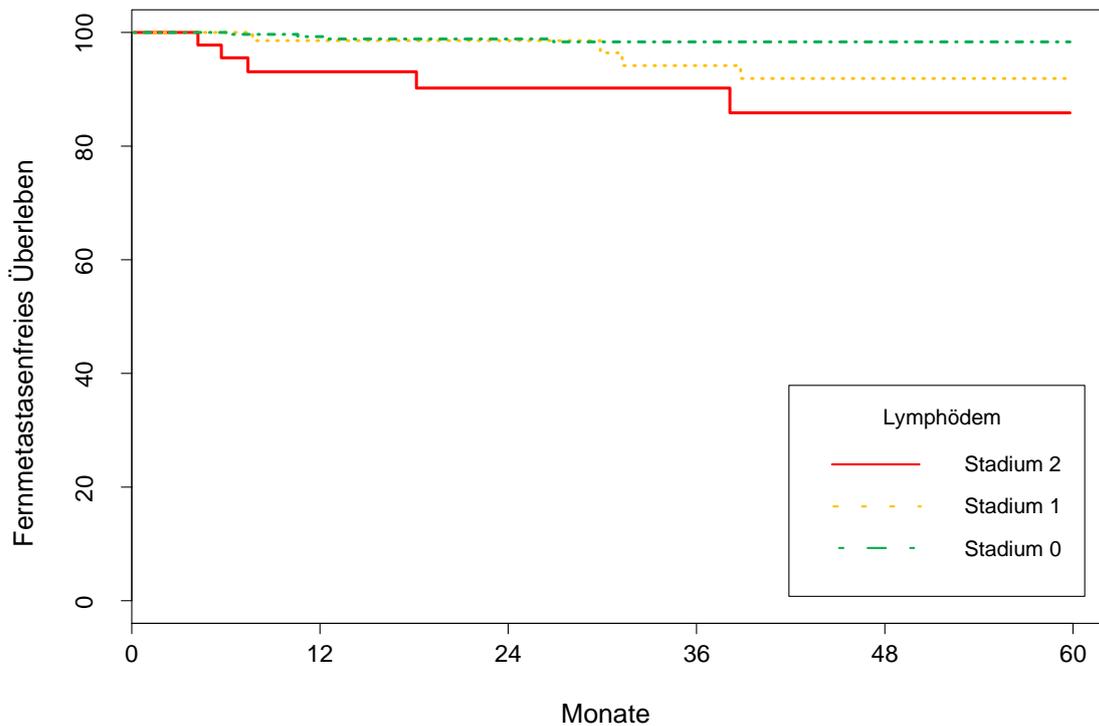


Abbildung 7: Freiheit von Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphödemstadium 3 Monate nach Radio(chemo)therapie nach Kaplan-Meier (1958) nach 3 Jahren nach Radio(chemo)therapie

Gesamtüberleben

Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen zur Vorhersage des Gesamtüberleben nach erfolgter Strahlentherapie ermittelt. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Patienten ohne Nachweis einer extrakapsulären Ausbreitung (HR 2,3, CI 95% 1,2 – 4,5, 0,01) eine statistisch signifikant bessere Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben haben. Fortgeschrittenes Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung (HR 1, CI 95% 1 – 1,1, p 0,05) erwies sich als ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Vorhersage des Gesamtüberleben konnte man aus dem Body-Mass-Index (BMI)(HR 1, CI 95% 0,9 - 1, p 0,44), dem Lymphödemstadium im Vergleich Stadium 1 vs. Stadium 0 (HR 0,6, CI 95% 0,3 – 1,5, p 0,29), dem Lymphödemstadium im Vergleich Stadium 2 vs. Stadium 0 (HR 0,5, CI 95% 0,3 – 1,2, p 0,13) ableiten. Auch zeigte sich der Lymphknotenstatus (N2/N3 vs. N0/N1)(HR 0,9, CI 95% 0,5 – 1,7, p 0,75), der Residualstatus (R1 vs. R0)(HR 1, CI 95% 0,5 – 2,1, p 0,96), das UICC Stadium (III/IV vs. I/II)(HR 0,8, CI 95% 0,3 – 2,2, p 0,63) und simultan erfolgte Chemotherapie (HR 1,1, CI 95% 0,6 – 2,1, p 0,83) ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Vorhersage des Gesamtüberlebens (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Cox-Regressionsanalyse zu prognostischen Faktoren des Gesamtüberleben nach Strahlentherapie

	Hazard ratio	Konfidenzintervall 95%	p-Wert
Lymphödemstadium			
1 vs. 0	0,6	0,3 – 1,5	0,29
2 vs. 0	0,5	0,3 – 1,2	0,13
Alter bei Bestrahlung	1	1 - 1,1	0,05
Body-Mass-Index (BMI)	1	0,9 – 1	0,44
extrakapsuläre Ausbreitung			
positiv vs. negativ	2,3	1,2 – 4,5	0,01
Lymphknotenstatus			
N2/N3 vs. N0/N1	0,9	0,5 – 1,7	0,75
Residualstatus			
R1 vs. R0	1	0,5 – 2,1	0,96
UICC-Stadium			
III/IV vs. I/II	0,8	0,3 – 2,2	0,63
Chemotherapie			
ja vs. nein	1,1	0,6 – 2,1	0,83

Die statistisch ermittelten Raten des Gesamtüberleben nach Strahlentherapie sind in der Gruppe der Patienten mit einem Lymphödem Stadium 1 82,3% und in der Gruppe mit einem Lymphödem Stadium 2 70,5%. Bei den Patienten ohne klinisch nachweisbarem Lymphödem (Lymphödem Stadium 0) waren es 80,3%. (siehe Abbildung 8).

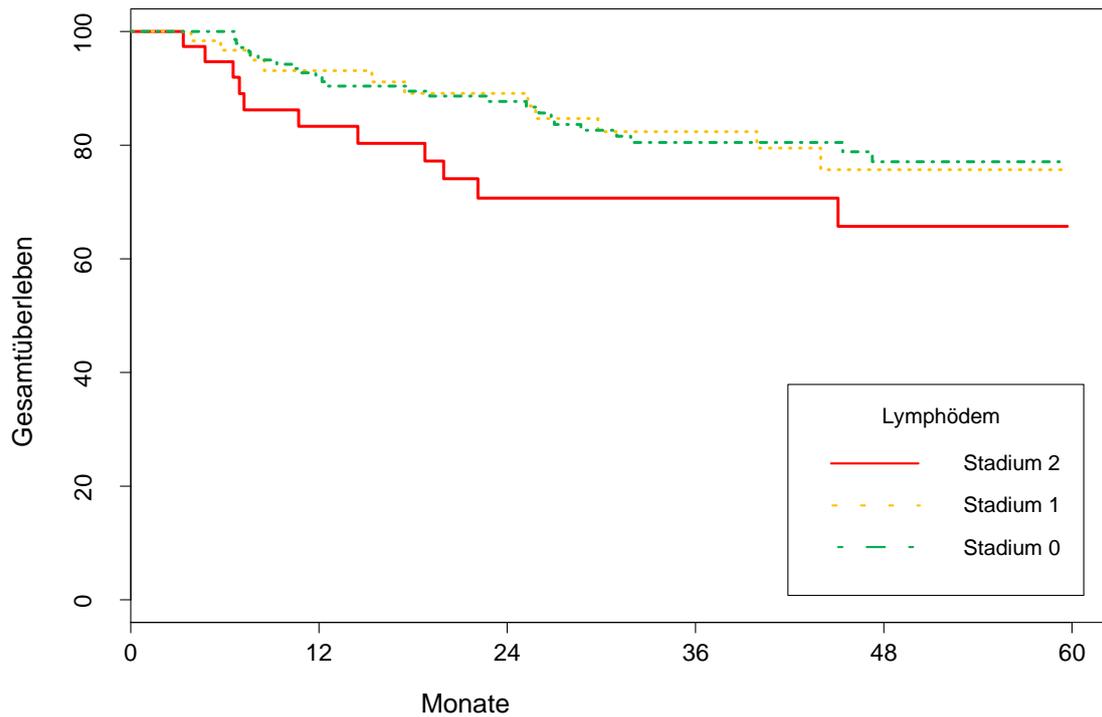


Abbildung 8: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphödemstadium nach Kaplan-Meier (1958) nach 3 Jahren nach Radio(chemo)therapie

6. Diskussion

Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore (HNC) werden multimodal behandelt, d.h. mit einer Kombination von Chirurgie und/ oder und Radio(chemo)therapie (RCT) (National Comprehensive Cancer Network 2020; Vokes EE et al. 2000). Die Entstehung eines sekundären Lymphödems im Kopf-Hals-Bereich (head and neck lymphedema, HNL) ist eine häufige akute und späte Nebenwirkung nach erfolgter Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich bei HNC und ist für die Betroffenen mit einer hohen Symptombelastung sowie Einschränkungen des Funktionsstatus und der Lebensqualität (QOL) verbunden (Anand et al. 2018; Deng et al. 2013; Jackson et al. 2016; Jeans et al. 2018; Klernäs et al. 2018; Ridner et al. 2016). Das HNL wird meist nur lückenhaft erfasst und ist damit meist unterversorgt und unzureichend therapiert, trotz der bestehenden Richtlinien für Diagnostik und Behandlung des HNL (Cohen et al. 2016; Damstra und Halk 2017; Deng et al. 2019; Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen 2017; Nekhlyudov et al. 2017).

Ziel dieser Arbeit war es, prognostische Faktoren für die Entstehung eines sekundären HNL bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNC, die eine risikoadaptierte adjuvante Radio(chemo)therapie (R(C)T) erhielten, zu identifizieren und den zeitlichen Verlauf des Stadiums des HNL entsprechend des Stadiums des HNC zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung, sechs bis acht Wochen nach Abschluss der R(C)T, zu untersuchen.

Von 280 Patienten hatten 69 (24,6%) Patienten ein Lymphödem im Stadium 1 und 153 (54,6%) Patienten ein Lymphödem im Stadium 2. Somit wiesen 80% der Patienten aus dieser Patientengruppe, 3 Monate nach erfolgter R(C)T und damit zum Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtung, ein klinisch nachweisbares Lymphödem auf. Dieses deckt sich mit einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe von Ridner et al.. Hier wurden 83 Patienten mit HNC nach R(C)T untersucht. Die Prävalenz für klinisch nachweisbare externe sekundäre HNL 3 Monate nach Behandlung lag bei 90,1% (Ridner et al. 2016). Eine ältere Studie von Deng et al., mit 81 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und erfolgter Radio(chemo)therapie konnte immerhin eine Prävalenz von 75 % für klinisch nachweisbare externe sekundäre HNL 3 Monate nach erfolgter R(C)T aufzeigen (Deng et al. 2012a).

Die Arbeitsgruppe von Ridner et al. veröffentlichte 2016 die erste und bislang einzige prospektive Studie mit einer Langzeitauswertung von HNL. Hier wurden 83 HNC-

Patienten, von denen ein Drittel eine primär chirurgische Therapie gefolgt von einer R(C)T erhalten haben, untersucht. Dabei hatte die Mehrheit, wie in der vorliegenden Studie, ein Oropharynxkarzinom (Ridner et al. 2016). Sie berichteten, dass 82% der Patienten nach über 12 Monaten nach erfolgter Behandlung ein nachweisbares HNL hatten und bestätigten so die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Einer der wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit war es, dass es ein charakteristisches Muster für die Entwicklung des HNL während der ersten 18 Monate nach erfolgter Therapie gibt. Die Patienten wurden in den ersten 18 Monaten in regelmäßigen Intervallen nachbeobachtet. Dabei zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten, dass das HNL kein statischer Prozess ist, sondern sich zeitabhängig verändert. Ähnliches berichteten auch andere Autoren. Sie konnten zeigen, dass das anfängliche HNL im Stadium 2, während der ersten 3 Monate sich verschlechtert oder in seinem Schweregrad anhält und nach 12 Monaten seinen Höhepunkt erreicht. In unserer Studie zeigte sich ein ähnliches Muster. In der Gruppe der 153 (54,6%) Patienten mit einem HNL im Stadium 2 nach erfolgter R(C)T veränderte sich bei der Mehrheit der Patienten das Stadium mit dem Fortschreiten der Beobachtungsdauer von einem anfänglichem Lymphödem im Stadium 2 hin zu einem Lymphödem im Stadium 1. Letztlich kam es bei einigen dieser Patienten sogar zu einem klinisch nicht mehr nachweisbaren Lymphödem im Zeitraum des zweiten Jahres der Nachbeobachtung. Nach gleichem Schema verhielt es sich auch in der Gruppe der 69 (24,6%) Patienten mit einem HNL im Stadium 1 nach 3 Monaten nach erfolgter R(C)T. Die Mehrheit der Patienten hatte im Laufe des zweiten Nachbeobachtungsjahres ein klinisch nicht mehr nachweisbares Lymphödem. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Arbeiten, die unter anderem den zeitlichen Verlauf eines sekundären HNL untersucht haben.

Doke et al. konnten in ihrer Studie zur Therapie bei HNL bei über 90% ihrer Patienten, die eine komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) erhielten, einen Rückgang des Lymphödems oder zumindest eine Stabilisierung des Zustandes aufzeigen. Dieser Effekt war zunehmend mit dem Fortschreiten der Dauer der Nachbeobachtung (Doke et al. 2018). Die Arbeitsgruppe um Deng konnten in ihrer Veröffentlichung einen Rückgang des Lymphödems mit Fortschreiten der Zeit nach erfolgter Behandlung feststellen (Deng et al. 2012b). Dieses erklärten sie mit dem klinischen Beobachtungen des spontanen Rückgangs des Lymphödems über die Zeit. Eine andere Erklärung für diese Beobachtung war, trotz bis dato fehlendem Nachweis der Wirksamkeit, dass die positiven Effekte der komplexen physikalischen

Entstauungstherapie (KPE) Einfluss auf den Rückgang der Ausprägung des Lymphödems und den assoziierten Symptomen haben. Auch in unserer Einrichtung ist es übliche Praxis, bei Vorliegen eines Lymphödems eine Lymphödemtherapie zu verordnen. Die Durchführung wurde aber nicht routinemäßig protokolliert.

Wir führten eine multivariate Regressionsanalyse mit mehreren klinisch relevanten Variablen durch, um prognostische Faktoren für die Entstehung eines HNL im Stadium 2 in der akuten Toxizitätsphase (bis zu 3 Monate nach erfolgter R(C)T) und in der Spätphase zu identifizieren. Für beide Endpunkte zeigte sich der Body-Mass-Index (BMI), die Wahl der Bestrahlungstechnik und die extrakapsuläre Ausbreitung als statistisch signifikanter Risikofaktor bei der Entstehung eines HNL. Zusätzlich war in der akuten Toxizitätsphase die simultan zur RT durchgeführte Chemotherapie und die bilateral durchgeführte Behandlung des Halses ein statistisch signifikanter Einflussfaktor.

Es gibt nur wenige veröffentlichte Studien und Untersuchungen zu Einflussfaktoren für die Entstehung eines HNL nach erfolgter R(C)T bei HNC. Dieser Umstand begrenzte die Möglichkeiten, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu vergleichen. In Analogie zu anderen Tumorentitäten, vor allem Brustkrebs und anderen gynäkologischen Tumorerkrankungen, sind ebenfalls deutliche Zusammenhänge zwischen dem BMI und der Entwicklung eines sekundären Lymphödems zu erkennen (Chandra et al. 2015; Dean et al. 2016; Fu et al. 2014; Huang et al. 2012; Huang et al. 2017; Nguyen et al. 2017; Tsai et al. 2018; Warren et al. 2014; Wu et al. 2019).

Eine Übersichtsarbeit und Metaanalyse, veröffentlicht 2010 von Cornier et al., konnte nur eine Publikation aufweisen, die über BMI und HNL berichtete (Cornier et al. 2010). Die erste Studie, welche systematisch die Zusammenhänge zwischen demographischen Charakteristika, gesundheitsbezogenem Verhalten, Tumorcharakteristika und Behandlungsparameter im Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines HNL untersucht hat, wurde von Deng et al. im Jahre 2012 veröffentlicht (Deng et al. 2012b). Bei einem Studienkollektiv von 81 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass sechs Faktoren statistisch signifikant mit einem HNL assoziiert sind: Tumorlokalisation, Länge des Nachbeobachtungszeitraums, Gesamtdosis der RT, Dauer der RT, Bestrahlung der ehemaligen Tumorregion und der Umfang der multimodalen Therapie. Der BMI wurde als Faktor nicht explizit erfasst, allerdings Fettleibigkeit, die als $BMI \geq 30$, definiert wurde. Hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der Entstehung eines HNL

gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit haben wir einen BMI ≥ 25 als Prädiktor für HNL nach multimodaler Therapie definiert. Für das untersuchte Patientenkollektiv war der mediane BMI 24,1 kg/m². Für die Gruppe der Patienten mit einem HNL im Stadium 2 zum Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtung war der Median mit einem BMI von 25 kg/m² (IQR 22,1-27,4) etwas höher. Das lässt vermuten, dass die Arbeitsgruppe von Deng in ihrer Studie vermutlich BMI als Prädiktor identifiziert hätte, wenn der Grenzwert für BMI bei 25 kg/m² gelegen hätte. Werte über 25 kg/m² markieren die Fettleibigkeit. Auch in anderen Studien zu Lymphödem bei anderen Tumorentitäten ist ein BMI von 25 kg/m² üblich (Khan et al. 2017; Nguyen et al. 2017; Warren et al. 2014; Wu et al. 2019; Zou et al. 2018).

Weil alle unsere untersuchten Patienten eine standardisierte Behandlung mit einer primären chirurgischen Therapie und anschließender Strahlen(chemo)therapie erhalten hatten, analysierten wir in unserer Arbeit nicht die Zusammenhänge zwischen HNL und der Bestrahlungsdauer oder ob eine Bestrahlung des Tumorbettes stattgefunden hatte. Keiner der Patienten benötigte eine Behandlungspause aufgrund von Nebenwirkungen.

Bis dato gibt es keine veröffentlichte Studie, die über den Zusammenhang einer extrakapsulären Ausbreitung und der Entwicklung eines HNL bei HNC Patienten berichtet. Invernizzi et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den Einfluss von lymphovaskulärer Invasion und extranodaler Tumorausbreitung auf die Entstehung eines Brustkrebs-assoziierten Lymphödems. Auch sie konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der extranodalen Tumorausbreitung und der Entstehung eines Lymphödems aufzeigen (Invernizzi et al. 2018). Der in unserer Arbeit festgestellte Zusammenhang lässt sich möglicherweise mit dem im Kopf-Hals-Bereich ausgedehnten Lymphgefäßsystem und den über 300 Lymphknoten, und damit ein Drittel aller Lymphknoten des Körpers, erklären. Die Infiltration von perinodalem Gewebe durch die extrakapsuläre Ausbreitung schädigt dabei, analog dem Primärkarzinom, der chirurgischen Behandlung sowie der Bestrahlung und Chemotherapie, das Lymphgefäßsystem und führt damit zu einer Schädigung der Lymphkapillaren und Sammelgefäße und somit zur Unterbrechung des Lymphflusses (Lymphostase). Es kommt zu einem Aufstau von Proteinen und Wasser und Ablagerungen von Gewebstrümmern im interstitiellen Gewebe – dem sekundärem Lymphödem (Deng et al. 2015; Földi et al. 2005; Földi und Földi 1993a). Durch die

Lymphknotendissektion und adjuvante Therapie könnte dieser Effekt eventuell sogar noch ausgeprägter sein.

Alle in unserer Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Dabei wurden zwei Bestrahlungsmodalitäten verwendet: die eine Hälfte der Patienten, 136 (49,8%) Patienten, wurde mit einer Tomotherapie behandelt, die andere Hälfte, 167 (50,2%) Patienten mit einer Linac-basierenden IMRT. Durch multivariate Regressionsanalysen konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten, die mit der Tomotherapie behandelt wurden, statistisch signifikant weniger ein HNL in der akuten Toxizitätsphase und in der Spätphase entwickelten. Die Arbeitsgruppe um Wiezorek et al. wiesen in einer multiinstitutionellen Planungsstudie von HNC-Fällen im Vergleich der Tomotherapie zur IMRT mit fester Gantry nach, dass die Tomotherapie vorteilhafter zur Dosisreduktion der Risikoorgane, insbesondere der Parotiden, ist (Wiezorek et al. 2011). Fiorino et al. dokumentierten in ihrer Planungsstudie zum therapeutischen Potenzial der Tomotherapie im Vergleich zur Linac-basierten intensitätsmodulierten Radiotherapie, dass die Tomotherapie das Potenzial hat, die Qualität der Dosisverteilung sowohl im Hinblick auf eine bessere Dosisuniformität im Zielvolumen signifikant zu verbessern als auch ein effizienteres Einsparen von Dosis im Rückenmark, den Parotiden und dem Unterkiefer zu erreichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Tomotherapie prinzipiell zu weniger akuten sowie chronischen Nebenwirkungen führt (Fiorino et al. 2006). Auch die Arbeitsgruppe um Sheng et al. zeigte in ihrer Planungsstudie, die die Linac-basierte intensitätsmodulierte Radiotherapie mit der Tomotherapie bei der Behandlung von Oropharynxkarzinomen verglich, eine deutlich bessere Schonung kritischer Strukturen und eine bis zu 80%ige Reduzierung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Normalgewebekomplikationen (Parotiden) in den Bestrahlungsplänen der Tomotherapie im Vergleich zu den Bestrahlungsplänen der Linac-basierten intensitätsmodulierten Radiotherapie (Sheng et al. 2006).

Die Behandlung beider Halsseiten sowie die simultan durchgeführte Chemotherapie stellte sich ebenfalls als statistisch signifikanter Einflussfaktor für die Entstehung eines HNL in der akuten Toxizitätsphase heraus. Der Einfluss einer simultanen Chemotherapie sowie größerer Zielvolumina auf das Risiko erhöhter akuter Nebenwirkung ist hinlänglich bekannt und in zahlreichen Publikationen erwähnt (Cooper et al. 2012; Pignon et al. 2009; Tribius et al. 2009; Wolff et al. 2009). Dabei

kommt es zur Schädigung des Lymphgefäßsystem, zur Unterbrechung des Lymphflusses und somit letztlich zur Entstehung eines sekundären Lymphödems.

Mittels Regressionsanalysen konnte nachgewiesen werden, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines HNL, gleich welchen Stadiums, und dem Risiko für ein Lokalrezidiv gibt. Allerdings ergab sich für Patienten mit einem höheren BMI ein signifikant geringeres Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidiv nach erfolgter R(C)T. Mit einem signifikant erhöhten Risiko des Auftretens eines Fernrezidiv war ein höherer BMI und ein HNL im Stadium 2 im Vergleich eines HNL im Stadium 0, also klinisch nicht nachweisbarem HNL, assoziiert.

Aktuell lassen sich keine Daten zu HNL bei Patienten mit HNC finden, mit denen sich diese Ergebnisse vergleichen lassen. Es gibt Daten und Analysen zu HNC in Bezug auf den BMI. Hier untersuchte die Arbeitsgruppe um Hicks et al. 2018 in einer Publikation zu 341 Patienten mit HNC die Auswirkung des BMI auf das Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben und analysierten dieses mittels Regressionsanalysen. Sie kategorisierten ihre Patientenpopulation in normalgewichtige Patienten (BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²), übergewichtige Patienten (BMI 25 bis 29,9 kg/m²) und fettleibige Patienten (BMI über 30 kg/m²). Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit zeigte sich in ihrer Analyse, dass Übergewicht und Fettleibigkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines HNC ein positiver prognostischer Marker für das Gesamtüberleben ist. Ein BMI ≥ 30 kg/m², fanden Hicks et al. heraus, ist verbunden mit einem späteren Auftreten von Fernrezidiven. Diese Erkenntnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Analysen in dieser Studie. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidives war signifikant erhöht bei höherem BMI unserer Patientenpopulation. In dieser Patientenpopulation gab es praktisch keine Patienten mit Fettleibigkeit, also einem BMI ≥ 30 kg/m².

Die Arbeitsgruppe um Grossberg untersuchte in einer Kohortenstudie mit 2840 Patienten mit HNC und erfolgter R(C)T den Zusammenhang der Körperzusammensetzung mit dem Überleben und der lokoregionären Kontrolle (Grossberg et al. 2016). Bei 190 Patienten erfolgten hierzu computertomographische Untersuchungen vor R(C)T und nach erfolgter R(C)T. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI (≥ 30 kg/m²) vor erfolgter Therapie und besserem krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Sie führten dies auf die kombinierte schützende Wirkung von fettfreier Körpermasse und

metabolischer Reserve als überschüssigen Kalorienspeicher zurück. Eventuell könnten diese metabolischen Reserven und fettfreie Körpermasse einen positiven Effekt für die Wiederherstellung und den Heilungsprozess des zuvor geschädigten Lymphgefäßsystems sowie die spontane Rückbildung des Lymphödems im Zusammenspiel mit der entstauenden Lymphödemtherapie haben.

Um den Einfluss auf die Lymphödemfreiheit bei anfänglichem Lymphödem nach erfolgter R(C)T nachzuweisen, wären in der Zukunft weitere Studien notwendig. In der vorliegenden Studie konnte, im Gegensatz zur Arbeit von Grossberg et al. 2016 kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und der Lokalrezidivrate festgestellt werden.

Die extrakapsuläre Ausbreitung und höheres Alter bei Bestrahlung zeigten sich als statistisch signifikante negative Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben. Zahlreiche Untersuchungen und prospektive Studien haben die prognostische Aussagekraft der extrakapsulären Ausbreitung auf das Gesamtüberleben nachgewiesen (Bernier et al. 2005; Bernier et al. 2006, Cooper et al. 2004; Cooper et al. 2012; Pignon et al. 2009;). Bernier et al. untersuchten 2005 in ihrer vergleichenden Arbeit die Datensätze der publizierten Phase-III-Studien EORTC 22931 und RTOG 9501. Diese Studien evaluierten den Effekt der begleitenden Chemotherapie zur postoperativen Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Sie konnten nachweisen, dass die extrakapsuläre Ausbreitung einer der signifikantesten prognostischen Faktoren für die Überlebensraten sind (Bernier et al. 2005). In einer Metaanalyse von insgesamt 84 Studien identifizierte die Arbeitsgruppe um Mermod et al. die extrakapsuläre Ausbreitung bei Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Differenzierung als prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben (Mermod et al. 2016). Auch Dünne et al. konnten in einer Metaanalyse von 9 Studien einen statistisch signifikanten negativen Einfluss der extrakapsulären Ausbreitung auf das Gesamtüberleben herausarbeiten (Dünne et al. 2006). Die Arbeitsgruppe um Wenzel et al. wiesen in ihrer retrospektiven Studie mit insgesamt 194 Patienten, die ein Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich hatten, eine deutliche prognostische Relevanz des extrakapsulären Tumorwachstum auf die Vorhersage der Lokalrezidivrate wie auch die Rate der Fernmetastasen sowie das Gesamtüberleben nach. Sie sahen, bestätigt durch die Ergebnisse ihrer Arbeit und in Anbetracht der dokumentierten prognostischen Signifikanz, die Kapselruptur als eine mögliche sinnvolle Erweiterung des gängigen TNM-Systems (Wenzel et. 2003). Mit der 8.

Ausgabe der TNM-Klassifikation ist die extrakapsuläre Ausbreitung mit dem Stadium N3b enthalten (Wittekind 2017).

Die Lokalrezidivraten nach 3 Jahren waren in allen Patientengruppen gleich. Das Risiko für Fernmetastasen nach 3 Jahren hingegen erhöhte sich für die Gruppe mit Lymphödem im Stadium 2. Mit steigendem Grad des Lymphödems zeigte sich ein Anstieg der Rate der Fernmetastasen. Am deutlichsten erwies sich ein Unterschied der Patienten mit unterschiedlichem Stadium des Lymphödems bei den Raten für das Gesamtüberleben. Für die Gruppe ohne HNL sowie Grad 1 HNL konnte nach 3 Jahren kein deutlicher Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Hingegen war der Unterschied für die Gruppe der Betroffenen mit einem Lymphödem im Stadium 2 mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren von 70,5% deutlich ausgeprägter. Ein Lymphödem im Stadium 2 zum Zeitpunkt des Therapieendes war somit mit einer deutlich schlechteren Prognose bezüglich der Rate der Fernmetastasierung und auch des Gesamtüberleben verbunden.

Kritische Anmerkungen

Die vorliegende Arbeit weist einige Schwachpunkte und Einschränkungen auf. Stärke und Schwäche der vorliegenden Arbeit zugleich ist, dass dies die erste Untersuchung ist, die den Zusammenhang zwischen erfolgter multimodaler Therapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, der Entwicklung sekundärer Kopf-Hals-Lymphödeme und den damit zusammenhängenden lokalen Rezidivraten, Fernmetastasierungsraten und dem Gesamtüberleben untersucht. So ist es nicht möglich, die Ergebnisse anhand anderer Veröffentlichungen oder Daten zu vergleichen oder zu diskutieren. Kritisch ist anzumerken, dass unsere Analysen ausschließlich auf der Beobachtung und Einschätzung von Ärzten basiert. Diese haben, anhand der RTOG/EORTC LENT-SOMA-Kriterien die Bewertung des Kopf-Hals-Lymphödems vorgenommen. Ein Nachteil dieser Bewertung ist die mögliche Variabilität zwischen und innerhalb verschiedener Beobachter (Cox JD et al. 1995; Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Krebsregister Baden-Württemberg 2016; LENT-SOMA 1995; Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995). Da es kein einheitliches System zur Graduierung und Klassifizierung des Kopf-Hals-Lymphödems gibt, ist auch hier ein Vergleich nur einschränkt möglich (Földi et al.

2005; Murphy et al. 2010). Außerdem erhielten viele Patienten in unserer Studie eine Lymphödemtherapie ohne dass Daten über Adhärenz, Häufigkeit, Dauer der Therapie und das Ansprechen der Therapie erhoben wurden. Daher bleibt unklar, welchen Einfluss die Therapien auf die Ergebnisse haben.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es prognostische Faktoren für die Entstehung eines sekundären Lymphödems – einem Kopf-Hals-Lymphödem (head and neck lymphedema, HNL) - bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (head and neck cancer, HNC) nach adjuvanter kombinierter Radio(chemo)therapie zu finden sowie den zeitlichen Verlauf eines HNL zu untersuchen.

Zur Ermittlung der prognostischen Faktoren wurden in einer prospektiven Langzeitbeobachtung von insgesamt 280 Patienten, die sich alle einer multimodalen Therapie aus chirurgischer Intervention und Radio(chemo)therapie (R(C)T) unterzogen, Patientendaten und -charakteristika, Tumorentität, Tumorausbreitung und Behandlungsdaten, sowie akute und späte Nebenwirkungen erfasst. Therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden prospektiv in regelmäßigen Intervallen (grundsätzlich 3 Monate nach erfolgter Behandlung, anschließend alle 3 Monate für 3 Jahre und anschließend alle 6 Monate für 2 Jahre) in einer Datenbank nach den Toxizitätskriterien der RTOG/EORTC (Cox et al. 1995; RTOG 2015) gespeichert.

Es ließ sich aus den gesammelten Daten schlussfolgern, dass für das Auftreten eines Lymphödems 3 Monate nach erfolgter R(C)T das Alter, der Body-Mass-Index, die Anzahl der entfernten Lymphknoten und die Bestrahlungstechnik Vorhersagekraft haben. Multivariate logistische Regressionsanalysen zeigten, dass in der akuten Toxizitätsphase, also 3 Monate nach erfolgter Therapie, ein höherer Body-Mass-Index (BMI), die extrakapsuläre Ausbreitung (ECE), eine Linac-basierte IMRT, die Behandlung beider Halsseiten und die simultane Behandlung mit Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Lymphödems im Stadium 2 erhöhen. In der Langzeitbeobachtung erwies sich ein höherer BMI, die Linac-basierte IMRT und ECE als Einflussfaktor für die Entstehung eines Lymphödems im Stadium 2. Ein höherer BMI ist außerdem assoziiert mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate. Fortgeschrittenes Alter und ECE haben einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Kopf-Hals-Lymphödem eine häufige akute und späte Nebenwirkung nach multimodaler Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist. Die Kenntnis der Risikofaktoren für die Entstehung eines Kopf-Hals-Lymphödems ermöglichen es den Behandlern und den Patienten bereits vor der Behandlung Maßnahmen zu ergreifen, die die Entstehung eines Kopf-Hals-Lymphödems verhindern und/oder begrenzen können.

7.1. Summary

The aim of this study was to evaluate prognostic factors for the development of secondary head and neck lymphedema (HNL) in patients with locally advanced head and neck cancer (HNC) after adjuvant radio (chemo) therapy and to examine the course of HNL over time.

The study cohort consisted of 280 patients who underwent multimodal therapy consisting of tumor resection and risk-adapted adjuvant radio(chemo)therapy (R(C)T). In a long-term observation patient data and characteristics, tumor entity, tumor spread and treatment data, as well as acute and late side effects had been collected to determine potential prognostic factors for HNL. Treatment-related side effects were prospectively registered at regular intervals (Basically 3 months after the treatment, then every 3 months for 3 years and then every 6 months for 2 years). The data has been stored in a database according to the toxicity criteria of the RTOG/EORTC (Cox et al. 1995; RTOG 2015).

On the basis of the collected data, it can be concluded that age, body mass index, the number of removed lymph nodes and the radiation technique can predict the occurrence of lymphedema 3 months after R(C)T. Multivariate logistic regression analyses showed that in the acute toxicity phase, i.e. 3 months after therapy, a higher body mass index (BMI), extracapsular spread (ECE), Linac-based IMRT, treatment of both sides of the neck and simultaneous treatment with chemotherapy increase the probability of developing grade 2 lymphedema. Long-term observation revealed a higher BMI, linac-based IMRT and ECE as influencing factors for the development of grade 2 HNL. In addition, a higher BMI is associated with a lower local recurrence rate. Advanced age and ECE have a negative impact on overall survival.

In conclusion, these data demonstrate that head and neck lymphedema is a frequent acute and late side effect that frequently occurs after multimodal therapy in patients with locally advanced head and neck tumors. The knowledge about the risk factors for the development of head and neck lymphedema, enables the practitioner and the patient to take measures that can prevent and/or limit the development of head and neck lymphedema.

8. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary (Krebs mit unbekanntem Primarius)
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
HPV	Humanes Papillomvirus
HNC	Head and neck cancer; Kopf-Hals-Tumor
HNL	Head and neck lymphedema; Kopf-Hals-Lymphödem
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KPE	komplexe physikalische Entstauungstherapie
KPS	Karnofsky Index (Karnofsky performance status scale)
MRT	Magnetresonanztomographie
PEC	Plattenepithelkarzinom
QOL	Quality of life
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)

9. Literaturverzeichnis

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92-8.

Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, Chaturvedi AK, D'Souza G, Gravitt PE, Westra W, Psyrri A, Kast WM, Koutsky LA, Giuliano A, Krosnick S, Trotti A, Schuller DE, Forastiere A, Ullmann CD. (2008) Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck.* 2009 Nov;31(11):1393-422. doi: 10.1002/hed.21269.

Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, Hunter KD, Sorensen JA, Thomsen J, Kroghdahl A, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F (2010). Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2459-64. doi: 10.1245/s10434-010-1111-3. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20552410

Anand A, Balasubramanian D, Subramanian N, Murthy S, Limbachiya S, Iyer S, Thankappan K, Sharma M (2018). Secondary lymphedema after head and neck cancer therapy: A review. *Lymphology.* 2018;51(3):109-118.

Anantharaman D, Billot A, Waterboer T, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Laggiou P, Laggiou A, Ahrens W, Holcátová I, Merletti F, Kjaerheim K, Polesel J, Simonato L, Alemany L, Mena Cervigon M, Macfarlane TV, Znaor A, Thomson PJ, Robinson M, Canova C, Conway DI, Wright S, Healy CM, Toner ME, Pawlita M, Tommasino M, Brennan P (2018). Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncol.* 2018 Jun;81:89-94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.016. Epub 2018 May 2. PMID: 29884419

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530316

Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Konski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS (2014). Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2940-50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5633. PMID: 25154822

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012). Langfassung der Leitlinie "Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie" AWMF-Register-Nummer (007-100OL) Version 2.0 12.2012. [Internet] [zitiert am 17.05.2017]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf

Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. In: Brockstein B, Masters G, Hrsg. *Head and neck cancer*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers; 2003: 16-60

Benninger E (2000). Lymphödeme im Hals-Bereich nach radikaler Halschirurgie – Diagnostik und Therapie – Ein Überblick über die Diagnostik- und Therapiekonzepte an deutschen HNO- und MKG-Kliniken. [Internet] [zitiert am 16.05.2017]. URL: <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/BenningerElise/diss.pdf>

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52.

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843-50.

Bernier J, Vermorken JB, Koch WM. (2006) Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 10;24(17):2629-35.

Bölling T, Weege J, Eich HT, Timmermann B, Meyer FM, Rübe C, Kortmann RD, Fishedick K, Rödel C, Koch R, Willich (2014). Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence". *Head Neck*. 2015 Aug;37(8):1137-41. doi: 10.1002/hed.23715. Epub 2014 Jul 11.

Büntzel J, Glatzel M, Mücke R, Micke O, Bruns F (2007). Influence of amifostine on late radiation-toxicity in head and neck cancer - a follow-up study. *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug; 27 (4A): 1953-6.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.

Bruns F, Büntzel J, Mücke R, Schönekaes K, Kisters K, Micke O (2004). Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. *Med Princ Pract*. 2004 Jul-Aug;13(4):185-90.

Chandra RA, Miller CL, Skolny MN, Warren LE, Horick N, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole J, Specht MC, Taghian AG (2015). Radiation therapy risk factors for development of lymphedema in patients treated with regional lymph node irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15;91(4):760-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.029.

Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML (2013). Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4550-9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24248688

Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, Tan X, Weiss J, Grilley-Olson JE, Hayes DN, Zanation A, Hackman TG, Patel S, Sheets N, Weissler MC, Mendenhall WM (2018). Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2347-2354. doi: 10.1002/cncr.31338. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29579339

Chien YC, Chen JY, Liu MY, Yang HI, Hsu MM, Chen CJ, Yang CS. (2001) Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med*. 2001 Dec 27;345(26):1877-82.

Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, Wang D, Redmond KP, Shenouda G, Trotti A, Raben D, Gillison ML, Jordan RC, Le QT (2014). p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3930-8. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5228. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25267748

Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, Petruzelli G, Gourin CG, Wong RJ, Ferris RL, El Naggari A, Ridge JA, Paniello RC, Owzar K, McCall L, Chepeha DB, Yarbrough WG, Myers JN (2010). Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1395-400. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8777. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20142602

Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, Stubblefield MD, Abbott DM, Fisher PS, Stein KD, Lyman GH, Pratt-Chapman ML (2016). American

Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016 May;66(3):203-39. doi: 10.3322/caac.21343. Epub 2016 Mar 22.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1937-44.

Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK (2012). Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1;84(5):1198-205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30.

Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM (2010). Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010 Nov 15;116(22):5138-49. doi: 10.1002/cncr.25458.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 1341–1346.

Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S (2017). Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2018 Mar;40(3):457-466. doi: 10.1002/hed.24974. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990257

Cripps C, Winquist E, Devries MC, Stys–Norman D, Gilbert R, the Head and Neck Cancer Disease Site Group (2010). Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol.* 2010 Jun; 17(3): 37–48. PMCID: PMC2880902

Damstra RJ, Halk AB, (2017). The Dutch lymphedema guidelines based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the chronic care model. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(5):756-65.

D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, Agarwal JP, Pantvaidya G, Chaukar D, Deshmukh A, Kane S, Arya S, Ghosh-Laskar S, Chaturvedi P, Pai P, Nair S, Nair D, Badwe R; Head and Neck Disease Management Group (2010). Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):521-9. doi: 10.1056/NEJMoa1506007. Epub 2015 May 31. PMID: 26027881

Dean LT, Kumar A, Kim T, Herling M, Brown JC, Zhang Z, Evangelisti M, Hackley R, Kim J, Cheville A, Troxel AB, Schwartz JS, Schmitz KH (2016). Race or Resource? BMI, Race, and Other Social Factors as Risk Factors for Interlimb Differences among Overweight Breast Cancer Survivors with Lymphedema. *J Obes.* 2016;2016:8241710. doi: 10.1155/2016/8241710. Epub 2016 Jun 28

Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, Cmelak AJ, Murphy BA (2012). Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Feb; 43(2):244-52. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.019. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21802897

Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, Cmelak AJ, Murphy BA (2012). Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):e319-28. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.013. Epub 2012 May 30.

Deng J, Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, Cmelak AJ, Gilbert J, Ridner SH (2013). Impact of secondary lymphedema after head and neck cancer treatment on symptoms, functional status, and quality of life. *Head Neck.* 2013 Jul;35(7):1026-35. doi: 10.1002/hed.23084. Epub 2012 Jul 12.

Deng J, Ridner SH, Aulino JM, Murphy BA (2015). Assessment and measurement of head and neck lymphedema: state-of-the-science and future directions. *Oral Oncol.* 2015 May;51(5):431-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.005. Epub 2015 Feb 20.

Deng J, Murphy BA, Dietrich MS, Sinard RJ, Mannion K, Ridner SH (2016). Differences of symptoms in head and neck cancer patients with and without lymphedema. *Support Care Cancer.* 2016 Mar;24(3):1305-16. doi: 10.1007/s00520-015-2893-4. Epub 2015 Aug 29.

Deng J, Sinard RJ, Murphy B (2019). Patient experience of head and neck lymphedema therapy: a qualitative study. *Support Care Cancer.* 2019 May;27(5):1811-1823. doi: 10.1007/s00520-018-4428-2. Epub 2018 Aug 30.

Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):69-76. Epub 2003 Dec 2.

Doke KN, Bowman L, Shnayder Y, Shen X, TenNapel M, Thomas SM, Neupane P, Yeh HW, Lominska CE (2018). Quantitative clinical outcomes of therapy for head and neck lymphedema. *Adv Radiat Oncol.* 2018 Apr 27;3(3):366-371. doi: 10.1016/j.adro.2018.04.007. eCollection 2018 Jul-Sep.

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Krebsregister Baden-Württemberg (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Englische Version v4.03: 14. Juni 2010 Deutsche Version v4.03: 27. Mai 2016. [Internet]. 06/2016 [zitiert am 11.06.2019]. URL:https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf

Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, Kessel K, Moll R, Werner JA (2006). Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell

carcinomas (HNSCC) patients. Eur J Cancer. 2006 Aug;42(12):1863-8. Epub 2006 Jul 10.

Duvvuri U, Myers JN (2009). Cancer of the head and neck is the sixth most common cancer worldwide. Curr Probl Surg. 2009 Feb;46(2):114-7. doi: 10.1067/j.cpsurg.2008.10.002.

Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, De Martin E, Di Muzio N, Longobardi B, Fazio F, Calandrino R (2006). Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):276-82. Epub 2006 Mar 20.

Földi E, Jünger M, Partsch H (2005). Wissenschaftliche Aspekte zum Lymphödem-Verband. In: LYMPHÖDEM-Verbände in der Praxis. European Wound Management Association (EWMA). Focus Document: Lymphoedema bandaging in practice. London: MEP Ltd, 2005. [Internet] [zitiert am 28.03.2018] URL: https://www.lymphologic.de/cms/upload/down_artikel/focus_german.pdf

Földi E, Albert U, Helmbrecht S, Ludwig M, Miller A, Oberlin M, Ortmann H, Schuchhardt C, Streicher E, Strubel G, Wagner S, Wiederer C (2017). Konservative Therapie. In: S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen [Internet]. 05/2017 [zitiert am 04.03.2018] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001I_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf

Földi M und Földi E (1993a). Das Lymphödem. In: Földi M, Kubik S, Hrsg. Lehrbuch der Lymphologie. 3. Auflage Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 263-299

Földi M und Földi E (1993b). Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Kubik S, Hrsg. Lehrbuch der Lymphologie. 3. Auflage Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 219-262

Földi M, Klüken N, Collard M (1974). Praxis der Lymphgefäß- und Venenerkrankungen. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 23-49

Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cartwright F, Qiu Z, Goldberg JD, Kim J, Scagliola J, Kleinman R, Haber J (2014). Proactive approach to lymphedema risk reduction: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3481-9. doi: 10.1245/s10434-014-3761-z. Epub 2014 May 9.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. 12/2017 [zitiert am 19.01.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile

Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL) (2017). S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001 [Internet]. 05/2017 [zitiert am 10.04.2020] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf

Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung CH, Ang KK (2012). Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2102-11. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4099. Epub 2012 May 7. PMID: 22565003

Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Jordan RCK, Zhao W, Sturgis EM, Burtness B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT (2019). Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):40-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30449625

Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM (2013). Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic

meta-analysis. Oral Oncol. 2013 Aug;49(8):726-32. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006. Epub 2013 May 13. PMID: 23680537

Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E (2010). EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v184–v186. doi:10.1093/annonc/mdq185

Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed AS, Heukelom J, Eichelberger H, Kantor ME, Hutcheson KA, Gunn GB, Garden AS, Frank S, Phan J, Beadle B, Skinner HD, Morrison WH, Rosenthal DI (2016). Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2016 Jun 1;2(6):782-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6339.

Gültig O (2005). Lymphödem-Verbände für Kopf, Brust und Genitalien. In: LYMPHÖDEM-Verbände in der Praxis. European Wound Management Association (EWMA). Focus Document: Lymphoedema bandaging in practice. London: MEP Ltd, 2005. [Internet] [zitiert am 28.03.2018] URL: https://www.lymphologic.de/cms/upload/down_artikel/focus_german.pdf

Hammerl B, Döller W (2008). Das sekundäre maligne Lymphödem bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren. Wien Med Wochenschr. 2008;158(23-24):695-701. doi: 10.1007/s10354-008-0629-5.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Maso LD, Daudt AW, Fabianova E, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Andrew F, Olshan AF, Rudnai P, Stephen M, Schwartz SM, Smith E, Erich M, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Deborah M, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer

Epidemiology Consortium. Journal of the National Cancer Institute 2007; 99(10):777–789.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347. Epub 2009 Feb 3.

Hicks DF, Bakst R, Doucette J, Kann BH, Miles B, Genden E, Misiukiewicz K, Posner M5, Gupta V (2018). Impact of obesity on outcomes for patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2018 Aug;83:11-17. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.027. Epub 2018 Jun 5.

Hoffmann M, Tribius S, Quabius ES, Henry H, Pfannenschmidt S, Burkhardt C, Görögh T, Halec G, Hoffmann AS, Kahn T, Röcken C, Haag J, Waterboer T, Schmitt M (2012). HPV DNA, E6*I-mRNA expression and p16INK4A immunohistochemistry in head and neck cancer - how valid is p16INK4A as surrogate marker? *Cancer Lett.* 2012 Oct 1;323(1):88-96. doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.033. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22484467

Hoffmann M, Tribius S (2019). HPV and Oropharyngeal Cancer in the Eighth Edition of the TNM Classification: Pitfalls in Practice. *Transl Oncol.* 2019 Aug;12(8):1108-1112. doi: 10.1016/j.tranon.2019.05.009. Epub 2019 Jun 6. Affiliations PMID: 31176088 PMCID: PMC6556492 DOI: 10.1016/j.tranon.2019.05.009

Huang H, Zhou J, Zeng Q (2012). Secondary lymphoedema after breast cancer surgery: a survival analysis. *Int J Nurs Pract.* 2012 Dec;18(6):589-94. doi: 10.1111/ijn.12005.

Huang J, Yu N, Wang X, Long X (2017). Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8722. doi: 10.1097/MD.00000000000008722.

Huang SH, O'Sullivan B (2017). Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Jul;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y. PMID: 28555375

International Agency for Research on Cancer (2014). World cancer report / edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild [Internet]. 2014 [zitiert am 17.03.2018]. URL: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

International Society of Lymphology (ISL). Executive Committee of the International Society of Lymphology (2020). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19. PMID: 32521126

Invernizzi M, Corti C, Lopez G, Michelotti A, Despini L, Gambini D, Lorenzini D, Guerini-Rocco E, Maggi S, Noale M, Fusco N (2018). Lymphovascular invasion and extranodal tumour extension are risk indicators of breast cancer related lymphoedema: an observational retrospective study with long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2018 Sep 29;18(1):935. doi: 10.1186/s12885-018-4851-2.

Jackson LK, Ridner SH, Deng J, Bartow C, Mannion K, Niermann K, Gilbert J, Dietrich MS, Cmelak AJ, Murphy BA (2016). Internal Lymphedema Correlates with Subjective and Objective Measures of Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2016 Sep;19(9):949-56. doi: 10.1089/jpm.2016.0018. Epub 2016 May 26. PMID: 27227341

Jeans C, Ward EC, Cartmill B, Vertigan AE, Pigott AE, Nixon JL, Wratten C (2018). Patient perceptions of living with head and neck lymphoedema and the impacts to swallowing, voice and speech function. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Jan;28(1):e12894. doi: 10.1111/ecc.12894. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30044023

Kang SW, Lee SH, Ryu HR, Lee KY, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Park CS (2010). Initial experience with robot-assisted modified radical neck dissection for the management of thyroid carcinoma with lateral neck node metastasis. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1214-21. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.016.

Karnofsky DA, Burchenal JH (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. (eds). *Evaluation of chemotherapeutic agents*, New York: Columbia University Press, 1949, pp. 191–205

Khan M, Siddiqui SA, Gupta MK, Seam RK, Gupta M (2017). Normal Tissue Complications following Hypofractionated Chest Wall Radiotherapy in Breast Cancer Patients and Their Correlation with Patient, Tumor, and Treatment Characteristics. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017 Apr-Jun;38(2):121-127. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_80_16.

Klernäs P, Johnsson A, Horstmann V, Johansson K (2018). Health-related quality of life in patients with lymphoedema - a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci*. 2018 Jun;32(2):634-644. doi: 10.1111/scs.12488. Epub 2017 Sep 11.

Kubik S (1993). Anatomie des Lymphgefäßsystems. In: M. Földi und S. Kubik, Hrsg. *Lehrbuch der Lymphologie*. 3. Auflage Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1-201

Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN (2011). Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv* 2011; 5(4):320–36.

LENT-SOMA (1995). LENT-SOMA scales for all anatomical sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1049-1091

Link H (2009). ONKODIN: Onkologie, Hämatologie - Daten und Informationen; Kopf-Hals Tumoren, Onkologisch. Fortschritte in der Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren [Internet]. [zitiert am 02.03.2018] URL: http://www.onkodin.de/e28996/e61871/e61874/OL_3_09_web.pdf

List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, Vokes E (1996). The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2294-301.

Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP (2017). Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28128848

Lymphoedema Framework (2006). Best practice for the management of lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd; 2006.

Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, Westra WH, Gilbert J, Bauman JE, Wagner LI, Trevarthen DR, Balkrishna J, Murphy BA, Agrawal N, Colevas AD, Chung CH, Burtness B (2017). E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):490-497. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28029303

Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J; De-ESCALaTE HPV Trial Group (2019). Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30449623

Mermoud M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y (2016). Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016 Nov;62:60-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.003. Epub 2016 Oct 18.

Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I (2012). Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 15;82(4):1454-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.022. Epub 2011 Jun 2.

Murphy BA, Gilbert J, Ridner SH (2007). Systemic and global toxicities of head and neck treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Jul;7(7):1043-53.

Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Dwyer K, Ridner SH, Silver HJ, Gilbert J, Chung CH, Cmelak A, Burkey B, Yarbrough WG, Sinard R, Netterville J (2010).

Reliability and validity of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey: a tool to assess symptom burden in patients treated with chemoradiation. *Head Neck.* 2010 Jan;32(1):26-37. doi: 10.1002/hed.21143.

National Cancer Institute (1988) Common Toxicity Criteria, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda MD

National Cancer Institute (1993) Investigator's handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents. Cancer therapy evaluation program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda MD

National Cancer Institute (2017). Head and Neck Cancers 03/2017 [Internet]. [zitiert am 10.02.2018] URL: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>

National Comprehensive Cancer Network (2020). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers Version 2.2020 — June 9, 2020 [Internet]. [zitiert am 20.08.2020] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, Ninfea JIR, Salner AL, Salz T, Siu LL (2017). Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1606-1621. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8478. Epub 2017 Feb 27.

Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, Chevillat AL, Boughey JC (2017). Breast Cancer-Related Lymphedema Risk is Related to Multidisciplinary Treatment and Not Surgery Alone: Results from a Large Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(10):2972-2980. doi: 10.1245/s10434-017-5960-x. Epub 2017 Aug 1.

O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, Lee N, Riaz N, Pei X, Koyfman SA, Adelstein D, Burkey BB, Friborg J, Kristensen CA, Gothelf AB, Hoebbers F, Kremer B, Speel EJ, Bowles DW, Raben D, Karam SD, Yu E, Xu W (2016). Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):440-451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26936027

Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H (1995). EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1043-7.

Pedersen D, Bentzen SM, Overgaard J (1994). Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 30;29(5):941-52.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949-55. Epub 2000/04/18.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on

93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. Epub 2009 May 14.

Posner M, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, M.D., Rosana del Carmen Viroglio RC, M.D., Varagur Venkatesan V, M.B., B.S., Ilya Romanov I, Agarwala S, Harter W, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, M.D., Ph.D., Lynn Steinbrenner L, M.D., A. Dimitrios Colevas D, Norris CM, Haddad RI (2007). Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. October 25, 2007 *N Engl J Med* 2007; 357:1705-1715 DOI: 10.1056/NEJMoa070956

Radiation Therapie Oncology Group (2015) RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. [Online im Internet] URL: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx> [zitiert: 01.03.2018].

Rasmussen JC, Tan IC, Naqvi S, Aldrich MB, Maus EA, Blanco AI, Karni RJ, Sevick-Muraca EM (2017). Longitudinal monitoring of the head and neck lymphatics in response to surgery and radiation. *Head Neck.* 2017 Jun;39(6):1177-1188. doi: 10.1002/hed.24750. Epub 2017 Mar 6.

Ridner SH, Dietrich MS, Niermann K, Cmelak A, Mannion K, Murphy B (2016). A Prospective Study of the Lymphedema and Fibrosis Continuum in Patients with Head and Neck Cancer. *Lymphat Res Biol.* 2016 Dec;14(4):198-205. doi: 10.1089/lrb.2016.0001. Epub 2016 Jun 15.

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Jun;117(6):601-5.

Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH (1995). RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1041-2.

Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B (2009). Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck.* 2009 Apr;31(4):503-12. doi: 10.1002/hed.21001.

Seegenschmiedt MH (2006). Nebenwirkungen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer

Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, Portugal L, Brisson RJ, Dekker A, Kochanny S, Gooi Z, Lingen MW, Villaflor VM, Ginat DT, Haraf DJ, Vokes EE (2019). OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):297-302. doi: 10.1093/annonc/mdy522. PMID: 30481287

Shah JP, Lydiatt W (1995). Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J Clin.* 1995 Nov-Dec;45(6):352-68.

Sheng K, Molloy JA, Read PW (2006). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):917-23.

Smith BG, Lewin JS (2010). The Role of Lymphedema Management in Head and Neck Cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun; 18(3): 153–158. doi: 10.1097/MOO.0b013e32833aac21 PMID: 204111092

Smith BG, Hutcheson KA, Little LG, Skoracki RJ, Rosenthal DI, Lai SY, Lewin JS (2014). Lymphedema outcomes in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(2):284-291. doi: 10.1177/0194599814558402. Epub 2014 Nov 11.

Su Y, Cui J, Xu D, Wang M, Xu T, Tian H, Han F (2018). p16(INK4a) status and survival benefit of EGFR inhibitors in head and neck squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Apr;124:11-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.006. Epub 2018 Feb 7.

Tacani PM, Franceschini JP, Tacani RE, Machado AF, Montezello D, Góes JC, Marx A (2016). Retrospective study of the physical therapy modalities applied in head and neck lymphedema treatment. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):301-8. doi: 10.1002/hed.23899. Epub 2015 Jun 16. Tribius S, Kronemann S, Kilic Y, Schroeder U, Hakim S, Schild SE, Rades D (2009). Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol*. 2009 Oct;185(10):675-81. doi: 10.1007/s00066-009-1992-x. Epub 2009 Oct 6.

Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C (2018). Lymphedema following breast cancer: The importance of surgical methods and obesity. *Front Womens Health*. 2018 Jun;3(2). doi: 10.15761/FWH.1000144. Epub 2018 May 31.

Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, Stenson K, List M, Humerickhouse R, Dolan ME, Pelzer H, Sulzen L, Witt ME, Hsieh YC, Mittal BB, Weichselbaum RR (2000). Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1652-61.

Warren LEG, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonald SM, Specht MC, Taghian AG (2014). The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: A prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1; 88(3): 565–571. Published online 2014 Jan 7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.232

Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, Aksima T, Metternich FU (2003). [Capsular rupture of lymph node metastases as most significant prognostic factor in head and neck

squamous cell carcinomas--Hamburg experiences]. *Laryngorhinootologie*. 2003 Oct;82(10):707-12. [Article in German]

Wiezorek T1, Brachwitz T, Georg D, Blank E, Fotina I, Habl G, Kretschmer M, Lutters G, Salz H, Schubert K, Wagner D, Wendt TG (2011). Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. *Radiat Oncol*. 2011 Feb 21;6:20. doi: 10.1186/1748-717X-6-20.

Wiltling J, Bartkowski R, Baumeister R, Földi E, Stöhr S, Strubel G, Schrader K, Traber J (2017). Definition und Epidemiologie. In: S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen [Internet]. 05/2017 [zitiert am 04.03.2018] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001I_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf

Wittekind C (2017). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH, ISBN 978-3-527-34280-8.

Wittekind C, Meyer HJ (2010). *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren*, 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH, ISBN: 978-3-527-32759-1.

Wolff HA, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MK, Kertesz T, Vorwerk H, Hille A, Matthias C, Hess CF, Christiansen H (2009). Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer.

J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Jul;135(7):961-7. doi: 10.1007/s00432-008-0532-x. Epub 2008 Dec 24.

World Health Organization. (1979). *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. World Health Organization. [Internet] [zitiert am 11.06.2019] <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>

Wu R, Huang X, Dong X, Zhang H, Zhuang L (2019). Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(8):172. doi: 10.21037/atm.2019.03.44.

Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA (2015). Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol.* 2015 Aug;51(8):727-30. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015. Epub 2015 Jun 9.

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007). Überlebenszeitanalyse: Die Cox Regression. [Article in German] [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e42-4.

Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, Peng P, Wu X, Lin Q, Xi X, Peng J, Xu M, Chen D, Lu X, Wang R, Cao X, Chen X, Lin Z, Xiong J, Lin Q, Xie C, Li Z, Pan J, Li J, Wu S, Lian Y, Yang Q, Zhao C (2016). Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Oct 15;388(10054):1883-1892. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27567279

Zimmermann T, Leonhardt H, Kersting S, Albrecht S, Range U, Eckelt U (2005). Reduction of postoperative lymphedema after oral tumor surgery with sodium selenite. *Biol Trace Elem Res.* 2005 Sep;106(3):193-203.

Zou L, Liu FH, Shen PP, Hu Y, Liu XQ, Xu YY, Pen QL, Wang B, Zhu YQ, Tian Y (2018). The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer.* 2018 May;25(3):309-314. doi: 10.1007/s12282-018-0830-3. Epub 2018 Feb 3.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich im Speziellen bei Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen, Prof. Dr. med. Andreas Krüll, sowie Herrn Dr. Pierre Tennstedt.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Silke Tribius für ihre engagierte Betreuung und die umfassende Unterstützung.

Meinen Eltern danke ich für das große Interesse, die viele Zeit und Geduld, die ich beansprucht habe und die Ermutigungen während der Erstellung der Dissertation.

Danke Sina für Alles!

11. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: