

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

Rezidivanalyse von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithel-  
karzinom nach adjuvanter intensitätsmodulierter  
Radiochemotherapie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Schönle, Thomas

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Hehr

Tag der Disputation: 27.06.2019

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
aIMRT	Adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume (Klinisches Zielvolumen)
CUP	Unbekannter Primarius
CTx	Chemotherapie
3D	Dreidimensional
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival)
dIMRT	Definitive bzw. primäre intensitätsmodulierte Radiotherapie
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis free survival)
Etc.	Et cetera
EUD	Equivalent Uniform Dose
Gy	Gray
HP	Hypopharynx
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LC	Lokale Kontrolle (local control)
LRRFS	Lokoregionäre Kontrolle (locoregional recurrence-free survival)

Macrokop.	Makroskopisch
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NC	Nasenhaupthöhle (nasal cavity)
Neoadj.	Neoadjuvant
NP	Nasopharynx
OC	Mundhöhle (oral cavity)
OP	Oropharynx
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PaSi	Nasennebenhöhlen (paranasal sinuses)
PTV	Planning Target Volume
R	Residualtumor
RT	Radiotherapie
T	Tumor
Tab.	Tabelle
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
z.B.	Zum Beispiel

## Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1.	Das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.....	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2	Stadieneinteilung der HNO-Karzinome .....	2
1.1.3	Prognose.....	2
1.1.4	Klinik und Diagnostik.....	3
1.2.	Behandlung.....	4
1.2.1	Die chirurgische Therapie .....	4
1.2.2	Konformale Radiotherapie versus intensitätsmodulierte Radiotherapie in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs .....	5
1.2.1	Equivalent uniform dose (EUD).....	7
1.2.1	Radiochemotherapie und Strahlenempfindlichkeit von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich .....	7
1.3.	Die Rezidivgefahr des HNO-Plattenepithelkarzinoms .....	8
1.4.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	9
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Datenerfassung und Datenauswertung.....	11
2.2	Patientenauswahl.....	11
2.3	Erfasste Parameter.....	12
2.4	IMRT – Planung und Durchführung .....	13
2.4.1	Indikationsstellung und Bestrahlungsplanung.....	13
2.4.2	Behandlungsvolumina.....	14
2.4.3	Lagerungssicherheit.....	15
2.4.4	Dosis und Fraktionierung .....	17
2.4.5	Radiochemotherapie .....	17
2.5	Rezidiverhebung .....	17
2.6	Statistische Auswertung.....	19
3	Ergebnisse .....	21
3.1	Zusammensetzung der Studienpopulation .....	21
3.2	Charakteristika der Studienpopulation.....	23
3.2.1	Patientenspezifische Parameter.....	23
3.2.2	Tumorspezifische Parameter .....	25
3.2.3	Behandlungsspezifische Parameter .....	26
3.3	Gesamtüberleben .....	29

3.3.1 Korrelation von Gesamtüberleben und UICC-Stadium.....	30
3.3.2 Korrelation von Gesamtüberleben und Tumor-Grading .....	31
3.3.3 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben.....	32
3.4 Krankheitsfreies Überleben .....	33
3.4.1 Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom UICC-Stadium .....	34
3.4.2 Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes.....	35
3.5 Lokale Kontrolle .....	36
3.5.1 Einfluss des Tumorstadiums auf die lokale Kontrolle .....	37
3.5.2 Abhängigkeit der lokalen Kontrolle vom Status des Resektionsrandes.....	38
3.6 Analyse der Lokalrezidive.....	39
4 Diskussion .....	49
5 Zusammenfassung .....	61
6 Erklärung zum Eigenanteil.....	62
7 Abbildungsverzeichnis.....	63
8 Tabellenverzeichnis .....	64
9 Anhangsverzeichnis.....	65
10 Anhang .....	66
11 Literaturverzeichnis.....	72

# **1 Einleitung**

## **1.1. Das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich**

### **1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

In der Gesamtheit der heterogenen Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren stellt das Plattenepithelkarzinom mit ca. 90% den größten Anteil dar. [1, 2] Als wichtigste Auslöser für maligne Prozesse der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfes gelten Alkohol- und Nikotinkonsum, wobei sich beide Faktoren in Kombination in ihrem kanzerogenen Potenzial verstärken. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich und speziell im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle sind außerdem ein hoher Fleischkonsum, mangelnde Vitaminzufuhr, mechanische Irritationen, Exposition mit chemischen Noxen, sowie eine Infektion mit humanen Papillomaviren zu nennen. [3] Zudem bestehen Anhaltspunkte für eine genetische Veranlagung, welche die Entstehung von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches begünstigt. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 61 Jahren, sind Männer deutlich früher und häufiger von Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens betroffen als Frauen (mittleres Erkrankungsalter 65 Jahre). Mit einem Anteil von 3,5 % stellen maligne Erkrankungen von Lippe, Mundhöhle, Speicheldrüsen und Rachen in Deutschland die siebthäufigste Krebserkrankung bei den Männern dar. Im Vergleich dazu nehmen die Kopf-Hals-Karzinome bei Frauen mit 1,5 % der gesamten Krebserkrankungen lediglich die 16. Stelle ein. Während in Deutschland seit der Jahrtausendwende insgesamt ein Rückgang der Inzidenz und der Sterberate an Krebserkrankungen des Mund-Rachen-Bereichs zu verzeichnen ist, wird bei den Frauen noch ein leichter Anstieg von Neuerkrankungen und Sterberate beobachtet. [4] Speziell im Falle des Larynxkarzinoms ist festzustellen, dass Männer wegen ihres vergleichsweise höheren Konsums von Alkohol und Tabak wesentlich häufiger vom Kehlkopfkrebs betroffen sind als Frauen. Während derzeit etwa einer von 170 Männern in Deutschland in seinem Leben am Larynxkarzinom erkrankt, ist das Lebenszeitrisiko bei Frauen mit etwa einer Betroffenen von 1200 Frauen wesentlich geringer.

### 1.1.2 Stadieneinteilung der HNO-Karzinome

Die Ausdehnung der Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs wird anhand der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) eingeteilt. Für die vorliegende Arbeit wurde die siebte Auflage verwendet. [5]

*Tabelle 1: Stadiengruppierung der Karzinome*

*Lippen- und Mundhöhle (ICD-O C00, C02-C06), Oro- und Hypopharynx (ICD-O C01, C05-1,2, C09.0,1,9, C10.0,2,3), (ICD-O C12, C13) Larynx (ICD-O C32.0,1,2, C10.1) UICC, 7. Auflage 2010*

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<b>Stadium IVa</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IVb</b>	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
<b>Stadium IVc</b>	Jedes T	Jedes N	M1

### 1.1.3 Prognose

Abhängig von der Lokalisation des Tumors ergeben sich unterschiedliche Überlebensaussichten. Kopf-Hals-Tumoren liegen weltweit an 6. Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% [6, 7], wobei diese nicht nur nach Lokalisation, sondern auch nach Tumorausdehnung und weiteren Faktoren sehr unterschiedlich ist: Nach dem SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) des National Cancer Institute beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Karzinome des Pharynx und der Mundhöhle 62%. [8-10] Die 5-Jahres-Überlebensrate für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle liegt bei ca. 60% und sinkt auf ca. 40% bei positivem Lymphknotenstatus. Beim Oropharynxkarzinom beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 45-50%. [11] Bei extranodalem Tumorwachstum fällt diese Rate allerdings auf annähernd 10 %. Im Falle der Hypopharynxkarzinome besteht eine besonders ungünstige Prognose: Bei Tumoren im Bereich des Sinus piriformis liegen bei ca. 75% der Patienten bei Erstdiagnose ipsilaterale, und bei weiteren 5% kontralaterale palpable Lymphknoten vor. Bei Tumorlokalisation im postkrikoidalen Raum liegen bei ca. 15% der Patienten paratracheale Lymphknoten-Metastasen vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate von

Hypopharynxkarzinomen, die über das Stadium T1, N0 hinausgehen liegt bei ca. 14-28 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Larynxkarzinom liegt bei ca. 65%. [12] Auch hier ist die Prognose abhängig von Lokalisation und Stadium. So ergibt sich im Falle des Stimmbandkarzinoms eine deutlich bessere Prognose, da es früh durch Heiserkeit klinisch in Erscheinung tritt. Das Vorhandensein befallener Lymphknoten wirkt sich bei allen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs negativ auf Prognose und Gesamtüberleben aus. Weiterhin wird bei allen Malignomen die Prognose durch das Gesamttumorvolumen beeinflusst. [13] Trotz adjuvanter Therapie besteht beim HNO-Plattenepithelkarzinom neben der hohen lymphogenen und hämatogenen Metastasierungsrate eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Lokalrezidivs.

#### **1.1.4 Klinik und Diagnostik**

Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx verlaufen im frühen Stadium häufig asymptomatisch und werden oftmals als Zufallsbefund bei zahnärztlichen oder gastroenterologischen Untersuchungen auffällig. [2] Neben einer unspezifischen B-Symptomatik wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, können, je nach Lokalisation des Tumors, Odynophagie oder Dysphagie bestehen. Des Weiteren kann sich der maligne Prozess klinisch durch Otagien und Trismus äußern und, im Falle einer Infiltration von Nerven, durch das Auftreten von Hypästhesien in Erscheinung treten. [14]

Bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs ist neben der ausführlichen Anamneseerhebung eine gründliche körperliche Untersuchung unerlässlich. Die CT-Bildgebung gibt am besten Aufschluss über die Infiltration von Knochen- und Weichteilgewebe und kann ggf. durch MRT- Bildgebung ersetzt bzw. ergänzt werden, wenn Verdacht auf Infiltration von Nerven besteht, oder wenn es zu Artefakten im CT kommt, welche durch Amalgam-Füllungen verursacht werden können. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren sollte eine CT-Bildgebung des Thorax und des Abdomens angefertigt werden, um das Vorliegen von Zweitmalignomen bzw. Metastasen auszuschließen. Um die Tumorausdehnung beurteilen zu können und um ein Zweitkarzinom auszuschließen, bedarf es einer Panendoskopie und einer Mikrolaryngoskopie. Die Gewebebiopsie dient der

Sicherung der Diagnose und ist für die Prognose und die einzuleitende Therapie richtungsweisend. [14]

## **1.2. Behandlung**

Prinzipiell stehen für die Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen chirurgische, chemotherapeutische und strahlentherapeutische Konzepte zur Verfügung, die sich je nach Krankheitsbild im Rahmen einer multimodalen Therapie ergänzen können. Die primäre Therapie orientiert sich an der Einschätzung der Möglichkeit einer R0-Resektion, dem funktionellen Ergebnis der Therapie und der Patientenpräferenz. Besteht in einer kurativen Situation sowohl die Option zur primären Radiochemotherapie als auch zur primär chirurgischen Therapie, wird dies interdisziplinär diskutiert und mit dem Patienten besprochen, um eine individuelle und optimale Therapie zu gewährleisten. Eine adjuvante Therapie sollte erfolgen, wenn es sich um fortgeschrittene Tumoren handelt. [15, 16] Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen T-Kategorie (T3/T4), knappem oder positivem Resektionsrand, Gefäß- oder Nerveninvasion und/oder Lymphknotenbefall sollte eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen. [15, 17-22] Bei Patienten mit Vorhandensein von histopathologischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Tumorrezidivs (extrakapsuläres Tumorwachstum und/oder Resektionsrand < 5mm) sollte nach der Tumorresektion eine Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen. [19, 21-24] Liegt eine inkurable Situation vor, so ist eine palliative Strahlentherapie oder eine palliative Systemtherapie indiziert.

### **1.2.1 Die chirurgische Therapie**

Bezüglich der chirurgischen Therapie von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich sollten tumorfreie Resektionsränder einschließlich der Beseitigung von Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion) angestrebt werden, immer unter Berücksichtigung der postoperativen Lebensqualität des Patienten. [25-31] Eine Nachresektion sollte sich dann anschließen, wenn eine residualtumorfreie erste Operation nicht möglich war. [32] Organerhaltende und weniger radikale Operationsverfahren, wie die durch Steiner, Ambosch etablierte transorale Laserchirurgie oder die in den USA entwickelte transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) haben in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung

gewonnen. [33] In ca. 30 % der Fälle kommt es bei Tumoren der Mundhöhle zu einer lymphogenen Metastasierung in die Halslymphknoten, wobei vorwiegend die Level 1-3 betroffen sind. [34-39] Bei Patienten, die einen klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus aufweisen, sollte eine elektive Neck-Dissection durchgeführt werden. [40-43] Bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erfolgt meist eine modifiziert-radikale Neck-Dissection. Neuen Studien zufolge ist die Anzahl der resezierten Lymphknoten ein entscheidender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. [44] Demnach erhöht sich das Gesamtüberleben bei ausgedehnteren Dissektionen mit bis zu 35 resezierten Lymphknoten [45], während Dissektionen mit weniger als 18 resezierten Lymphknoten mit einem erniedrigten Gesamtüberleben einhergehen. [46]

### **1.2.2 Konformale Radiotherapie versus intensitätsmodulierte Radiotherapie in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs**

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) stellt eine Weiterentwicklung der dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3D-CRT) dar und nimmt sowohl in der primären, als auch in der adjuvanten Therapie von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches eine immer zentralere Rolle ein. Insbesondere wenn das Zielvolumen unregelmäßig begrenzt ist und direkt im Bereich oder angrenzend an kritische Strukturen liegt, wie beispielsweise die Speicheldrüsen oder Schädelbasisstrukturen im Kopf-Hals-Bereich, kommt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie heute bevorzugt zum Einsatz. [47] Durch den Einsatz der IMRT kann das zu bestrahlende Tumorgebiet präziser abgedeckt, und benachbartes, zu schonendes Gewebe, wie die Speicheldrüsen, effektiver geschont werden. [48-51] Im Gegensatz zur Konformationsbestrahlung, bei der die Anpassung der räumlichen Dosisverteilung an das Zielvolumen lediglich über die geometrische Formung des Strahlenfeldes durch Satelliten- oder Lamellenblenden erfolgt, bedient sich das IMRT-Verfahren zur Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen außerdem der Modulation der Photonenfluenz, also der Anzahl von Teilchen, die durch eine Fläche hindurchtreten. Diese in ihrer Fluenz modulierten Strahlenfelder werden i.d.R. ebenfalls mit Hilfe von Lamellenblenden durch Überlagerung von irregulären Teilfeldern generiert. [52] Durch dieses Prinzip

kann eine hochkonformale Bestrahlung kompliziert geformter, konkaver Zielvolumina erreicht werden. Ein weiterer Unterschied der intensitätsmodulierten Bestrahlung im Vergleich zur konformalen Strahlentherapie besteht in der sogenannten inversen Bestrahlungsplanung. Die Strahlenfelder werden hierbei durch eine Dosisplanungssoftware mit Hilfe bestimmter Algorithmen berechnet.

Man unterscheidet zwischen dynamischen und statischen IMRT – Verfahren. Bei der statischen Step-and-shoot-IMRT werden die Lamellen in eine definierte Position gefahren, dann wird die Strahlung abgegeben, wobei mehrere Teilfelder aneinandergereiht werden. Die volumenmodulierte Bogenbestrahlung (VMAT=Volumetric Arc Therapy) stellt ein dynamisches Verfahren dar. Hier findet eine kontinuierliche Rotation des Beschleunigerkopfes unter dynamischer Anpassung der Lamellen an die jeweilige Winkelposition statt, wodurch die Behandlungszeit im Vergleich zu statischen Verfahren verkürzt wird. Zusätzlich wird die Strahlenintensität variiert, sodass eine Schonung strahlensensibler Organe besser gewährleistet ist.

Mehrere prospektive Studien konnten die Vorteile der IMRT in Bezug auf eine Reduktion der Toxizität bei gleicher Tumorwirksamkeit gegenüber einer konformalen Radiotherapie klar belegen. [53-56] Jedoch weisen beispielsweise die Studien von Harari et al. und Lee et al. aus dem Jahr 2008, sowie die 2009 verfasste Studie von Mendenhall et al. auch auf die Gefahr hin, dass die Reduktion der Normalgewebsdosis im Rahmen der IMRT das Risiko einer Bestrahlungsunterdosierung des Tumorgewebes birgt. Eine insuffiziente Dosis im Zielgewebe stellt einen begünstigenden Faktor für die Entstehung von Lokalrezidiven dar. [57-59] Die Häufigkeit der Entwicklung von Lokalrezidiven eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich und deren Lage in Bezug auf ein definiertes Zielvolumen nach vorangegangener adjuvanter Therapie mit IMRT war daher bereits Gegenstand diverser Studien. [55, 60-67]

### **1.2.1 Equivalent uniform dose (EUD)**

An der Universitätsklinik Tübingen wird zur Planung der IMRT ein Monte-Carlo-Algorithmus verwendet, welcher durch Verschreibung einer sogenannten Equivalent-Uniform Dose (EUD) die suffiziente Dosisverschreibung im Zielvolumen berechnet. Die EUD in Gray (Gy) ist ein Maß für die mittlere Dosis im Zielvolumen. Sie berücksichtigt die der IMRT immanenten inhomogene Dosisverteilung und schließt sowohl Über- als auch Unterdosierungen mit ein. Die EUD ist definiert als eine Dosis, die bei inhomogener Applikation genauso viele Zellen zerstört wie eine homogen applizierte Dosis. Zwei unterschiedliche Dosisverteilungen sind demnach äquivalent, wenn durch deren Applikation eine gleiche Anzahl zerstörter Zellen resultiert. Durch die EUD können somit inhomogene Dosisverteilungen miteinander verglichen, und höhere Strahlenbelastungen ausgeglichen werden. [68]

### **1.2.1 Radiochemotherapie und Strahlenempfindlichkeit von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich**

Radiotherapie und Chemotherapie besitzen auf zellulärer Ebene verschiedene Angriffspunkte, sodass Zellen, welche weniger strahlensensibel sind und somit der Radiotherapie entgehen würden, durch die Chemotherapeutika erfasst werden und umgekehrt. Die bei der Radiochemotherapie am häufigsten verabreichten Präparate sind Fluoruracil (5-Fu) und Cisplatin, da sie bei simultaner Applikation zusätzlich strahlensensibilisierend wirken. [69] Der Hauptwirkmechanismus von Cisplatin besteht in der Hemmung der DNA-Replikation durch die Quervernetzung („cross-linking“) der beiden DNA-Stränge. [70] Liegen Risikofaktoren für die Entstehung eines Tumorrezidivs vor, (Extrakapsuläres Tumorwachstum und/oder Resektionsrand < 5mm) sollte nach der Tumorresektion eine Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen. [19, 21-24] Das zur Gruppe der Antimetabolite zählende 5-Fluoruracil hingegen wird aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil an deren Stelle in die DNA und RNA eingebaut. Außerdem hemmt 5-FU die Thymidylat-Synthase und inhibiert auf diese Weise die DNA-Synthese und die Zellteilung.[71, 72] Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) Einfluss auf das Ansprechen der

Radiotherapie nimmt, weshalb bei der Therapie auch der EGF-Rezeptor-Inhibitor Cetuximab zum Einsatz kommt. [73, 74] Diverse Studien konnten belegen, dass die mit einem positiven HPV-Status assoziierte Expression von p 16 die Strahlensensibilität des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich erhöht. [44, 75-80] In einer 2013 veröffentlichten Studie führten Rieckmann et al. die erhöhte Strahlensensibilität bei verifiziertem p 16-Status auf das Vorliegen vermehrter DNA-Doppelstrangbrüche und eine verminderte Kapazität der DNA-Reparaturmechanismen zurück, die sich in einer verlängerten G2-Phase des Zellzyklus präsentieren. Weiterhin wurde in derselben Studie festgehalten, dass verschiedene HPV-positive Zelllinien eine unterschiedlich hohe Strahlensensibilität aufweisen. [79] Die genauen Ursachen für die erhöhte Strahlensensibilität HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome sind jedoch insgesamt nicht geklärt. Um das Ansprechen der Malignome auf die Radiotherapie einschätzen zu können untersuchten u.a. Pardo-Reoyo et al. potentielle Biomarker für die Strahlensensibilität von Kopf-Hals-Tumoren. Diese Thematik ist weiterhin Bestandteil aktueller Forschung. [81] Im Gegensatz zu der nachweislich erhöhten Strahlensensibilität konnte eine erhöhte Chemosensibilität bei positivem HPV-Status jedoch nicht belegt werden. [82] Insgesamt besteht bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren eine deutlich bessere Prognose in Hinblick auf das Gesamtüberleben [83], sowie auf das krankheitsfreie Überleben [84]

### **1.3. Die Rezidivgefahr des HNO-Plattenepithelkarzinoms**

Bei mehr als 50% der Patienten, die aufgrund eines Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie mit kurativer Intention erhalten haben, treten im weiteren Verlauf lokoregionäre Rezidive auf und bei bis zu 30 % der Patienten hämatogene Metastasen, v.a. in Lunge und Knochen. [85-87] In den multizentrischen Studien des deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK), an denen sich auch die Universitätsklinik Tübingen beteiligt und in deren Rahmen Hochrisikopatienten mit postoperativer Radiochemotherapie untersucht wurden, werden niedrigere Rezidivraten von ca. 30 % beschrieben. [88] Das Lokalrezidiv tritt meist innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Behandlung auf. Die Inzidenz für lokoregionäre

Rezidive und Fernmetastasen korreliert mit der Anzahl befallener Lymphknoten und dem Vorhandensein kapselüberschreitender befallener Lymphknoten. [89, 90] Außerdem hängt die Entstehung eines Rezidivs im Gebiet des ehemaligen Tumorbetts vom Vorhandensein eines fortgeschrittenen Tumorstadiums und einem knappen Sicherheitsabstand zwischen entferntem Tumor und Resektionsrand ab. [91, 92] Ein nachgewiesener R1-Status geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Rezidivs und mit einer niedrigeren Überlebensrate einher. [93] Neben der Gefahr der Entstehung eines Lokalrezidivs besteht außerdem eine überdurchschnittlich hohe Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Zweitkarzinoms, insbesondere bei weiterer Exposition zu den entsprechenden Risikofaktoren.

#### **1.4. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie hat sich bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren gegenüber der konformalen Radiotherapie in den vergangenen 10 Jahren durchgesetzt. Das seltenere Auftreten von Toxizitäten durch die reduzierte Normalgewebsdosis und eine optimierte Dosiskonformität bei gleicher Tumorwirksamkeit konnte in mehreren prospektiven Studien belegt werden. [53-56] Trotz erwiesener Vorteile gegenüber der 3D-CRT, muss darauf hingewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Bestrahlungsunterdosierung von malignem Gewebe bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie höher einzustufen ist. [57-59] Somit besteht das Risiko, dass Zielgewebe, welches im Rahmen der konformalen Radiotherapie erfasst werden würde, verfehlt wird. Die Notwendigkeit eines präziseren Vorgehens bei der Konturierung von Zielvolumina und Risikoorganen und der damit verbundenen inhomogenen Dosisverteilung, birgt die Gefahr einer Unterdosierung des zu bestrahlenden Areals und in der Folge die Entstehung von lokalen Rezidiven. Obwohl die IMRT heutzutage das standardisierte Bestrahlungsverfahren bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren darstellt, existieren nur wenig Daten zur Analyse von Lokalrezidiven.

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Krankheitsverläufe der Patienten, die im Zeitraum von 2008-2012 in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen wegen eines

Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oro- oder Hypopharynx oder des Larynx adjuvant insbesondere mit dem o.g. Planungsverfahren behandelt wurden. Diese Analyse soll primär klären, wie viele lokoregionäre oder lokale Rezidive nach der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie aufgetreten sind und wo diese Tumoren in Bezug auf das Bestrahlungsfeld liegen, damit eine Aussage über die lokale Kontrolle und somit über die korrekte Planung und Durchführung der angewandten Therapie getroffen werden kann. Ebenfalls mitberücksichtigt wird das Auftreten von Fern- und Lymphknotenmetastasen, welches Aufschluss über das krankheitsfreie Überleben liefern soll. Im Gegensatz zu ähnlichen bereits durchgeführten Studien wird in dieser Arbeit berücksichtigt, dass bei der Bestrahlung eine EUD-basierte Zielvolumenschreibung durchgeführt wurde. Die dabei bestehenden höheren Ansprüche an die Konturierung des Zielvolumens und die Lagerungsgenauigkeit der Patienten werden in die Analyse der Rezidive und des Behandlungsergebnisses integriert. Diese Arbeit kann also als ein Beitrag zur Qualitätssicherung- und Verbesserung der oben genannten Therapie gesehen werden und soll durch den Vergleich mit an anderen radioonkologischen Zentren durchgeführten Studien eine Aussage über die korrekte Anwendung und Durchführung derselben liefern.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerfassung und Datenauswertung**

Für diese retrospektive Studie wurden die studienrelevanten Daten all derjenigen Patienten erfasst, die im Zeitraum des Jahres 2008 bis einschließlich 2012 in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen nach Resektion eines Plattenepithelkarzinoms des Mundhöhlen-, Pharynx- oder Larynxbereichs bestrahlt wurden. Für die Ermittlung des Patientenkollektivs standen die Listen der Patienten zur Verfügung, die im oben genannten Zeitraum in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen behandelt wurden. Weiterhin dienten zur Ermittlung des Kollektivs die Auswertung der Arztbriefe besagter Patienten aus der radioonkologischen Abteilung, aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, sowie die Arztbriefe der behandelnden Hausärzte und des Pathologischen Instituts Tübingen. Falls in der Radioonkologie Tübingen kein aktueller Nachsorgebefund der Patienten vorlag, wurden die Informationen im Rahmen der Nachsorgepflicht der Klinik schriftlich per Telefax oder telefonisch bei den Patienten selbst, oder bei deren Hausärzten eingeholt.

### **2.2 Patientenauswahl**

Für die Selektion des Kollektivs wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

#### **Einschlusskriterien:**

- Alle behandelten Patienten im Zeitraum 2008 – 2012, die folgende Kriterien erfüllten:
  - Männer und Frauen über 18 Jahre mit einem resezierten Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oro-, oder Hypopharynx oder des Larynx
  - Makroskopisch komplette Resektion des Tumors
  - Indikation zur adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie
  - Erhalt der kompletten verschriebenen Strahlentherapie

### Ausschlusskriterien:

- Alle behandelten Patienten im Zeitraum 2008 – 2012, die folgende Kriterien aufwiesen:
  - M1-Status
  - Vorliegen von Zweittumoren
  - Vorbestrahlung
  - Palliative Therapiekonzepte

### **2.3 Erfasste Parameter**

#### **Spezifische Parameter des Patientenkollektivs:**

- Geschlecht
- Alter bei primärer histologischer Diagnosestellung
- Relevante Nebendiagnosen
- Hb-Wert vor Therapiebeginn
- Karnofsky-Index

#### **Tumorspezifische Parameter:**

- Lokalisation der Tumoren in Mundhöhle, Oro- oder Hypopharynx, Larynx, mehrere Etagen
- Klinisches Stadium und Differenzierungsgrad postoperativ anhand der TNM-Klassifikation
- Anzahl befallener Lymphknoten
- Kapselüberschreitung

#### **Therapiespezifische Parameter:**

- Operatives Verfahren: Exzision, Lappenplastik oder zweizeitiges operatives Vorgehen

- Resektionsrand in Millimetern
- Ausbleiben oder Durchführung einer einseitigen oder zweiseitigen neck-dissection
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- Durchführung einer alleinigen Radiotherapie oder einer Radiochemotherapie
- Dosis der Planning Target Volumes (PTV) und dazugehörige Behandlungsvolumina
- Zielvolumendosis nach EUD in Gray (Gy)
- Notwendigkeit einer PEG-Sonde

In der Analyse wurden nur höhergradige Toxizitäten (Grad 3-4) erfasst, die während der Behandlung auftraten, da dies nicht Bestandteil der primären Zielsetzung der Arbeit war. Standardmäßig erfolgt die Erfassung von Toxizitäten während der Therapie wöchentlich und im Rahmen der Nachsorge weiterhin regelmäßig anhand der CTC-Kriterien. Ein Überblick über die aufgetretenen Toxizitäten ist im Abschnitt 3.2.3 „Behandlungsspezifische Parameter“ im Ergebnisteil aufgeführt.

## **2.4 IMRT – Planung und Durchführung**

### **2.4.1 Indikationsstellung und Bestrahlungsplanung**

Die Indikation für die Durchführung einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Im Rahmen dieser Tumorkonferenz wird, unter Berücksichtigung internationaler und nationaler Behandlungsleitlinien, die für den Patienten als optimal erachtete Therapie durch die involvierten Fachdisziplinen festgelegt. Falls notwendig, erhielten die Patienten, bei denen die Indikation für eine adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie gestellt wurde nach Evaluation eine prä-radiotherapeutische Zahnsanierung, um das Risiko für die Entwicklung einer Osteoradionekrose des Kiefers zu senken.

Grundlage der Bestrahlungsplanung war das zuvor durchgeführte Planungs-CT. Bei allen Patienten wurde bereits vor der strahlentherapeutischen Behandlung eine kontrastmittelgestützte Schnittbildgebung durchgeführt. Mittles des Planungssystems wurden auf den angefertigten Schnittbildern sowohl die einzelnen klinischen Zielvolumina als auch die Risikoorgane konturiert. Bei der Bestrahlung im HNO-Bereich zählen hierzu in der Regel Myelon, Hirnstamm, Glandulae parotidaeae, Innenohren, Mundhöhle, Larynx, Zähne, Ösophagus, Trachea, Plexus cervicalis und brachialis, Mandibula und die Lungen. Der Bestrahlungsplan wurde anschließend durch die Planungssoftware „Hyperion®“ (Eigenprodukt des UKT) mit Hilfe des Monte-Carlo-Algorithmus berechnet, welcher durch Verschreibung einer sogenannten Equivalent-Uniform Dose (EUD) Über- und Unterdosierungen berücksichtigt und dabei eine ausreichende Dosisverschreibung im Zielgebiet kalkuliert.

#### **2.4.2 Behandlungsvolumina**

##### CTV (Clinical Target Volume) – Klinisches Zielvolumen

Das klinische Zielvolumen wird bei der Behandlung von HNO-Tumoren in drei Volumina unterteilt: Das CTV 1. Ordnung umfasst die ehemalige Primärtumorregion und die Region kapselüberschreitender befallener Lymphknoten und erhält eine Gesamtdosis von 64-66 Gy. Das CTV 2. Ordnung ist definiert als das Volumen, welches das Gebiet befallener, aber nicht kapselüberschreitender Lymphknoten abdeckt. Für das Zielvolumen 2. Ordnung wird eine Gesamtdosis von etwa 56-60 Gy verordnet. Das CTV 3. Ordnung schließt die Lymphabflußgebiete ein, für die eine geringe Wahrscheinlichkeit einer mikroskopischen Lymphknotenmetastasierung besteht. Es erhält eine Gesamtdosis bis 50-54 Gy.

##### PTV (Planning Target Volume) – Planungszielvolumen

Beim Planungszielvolumen wird das klinische Zielvolumen um einen Sicherheitssaum von meist 6 mm in alle Raumrichtungen erweitert. Dieser soll sowohl physikalische Ungenauigkeiten, wie beispielsweise die eingeschränkte Genauigkeit bezüglich der Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung, als auch biologische Unregelmäßigkeiten, wie zum Beispiel Organbewegungen während

der Bestrahlung berücksichtigen, und die Applikation der verschriebenen Dosis im CTV gewährleisten.

#### **2.4.3 Lagerungssicherheit**

Für die optimale Lagerungssicherheit während der Bestrahlung wird bei den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vor dem Beginn der Therapie eine Lagerungsmaske aus thermoplastischem Kunststoff angefertigt. Dieser Kunststoff liegt als dünne Folie vor, die im Wasserbad erwärmt und somit flexibel gemacht wird. In diesem formbaren Zustand kann der Kunststoff nun an die Körperkonturen des Kopf-Hals-Bereichs anmodelliert werden. Bei korrekter Lage der Maske erfolgt die Auskühlung des Kunststoffs und somit die Aushärtung als individuell angefertigte Maske. Um eine möglichst präzise und reproduzierbare Lagerung des Patienten während der Bestrahlung zu gewährleisten, wird vor der Radiotherapie außerdem eine Bildgebung mit einem Cone Beam CT durchgeführt. Das Cone Beam CT ist auf dem Linearbeschleuniger installiert und besteht aus einer konventionellen Röntgenröhre und einem gegenüberliegenden digitalen Bilddetektor. Bei der Durchführung stehen die Röntgenstrahlung und der Beschleunigerstrahl im Verhältnis senkrecht zueinander. Diese Bildgebung ermöglicht die Verifikation der Patientenpositionierung und der Lage des Zielgebiets im Hinblick auf die Variabilität der Patientengeometrie. Durch den Vergleich mit einem zuvor erstellten Planungs-CT durch eine installierte 3D/3D-Matching-Software können Abweichungen der Patientenlagerung vom Computer direkt ermittelt, visuell überprüft und korrigiert werden. Diese Korrektur erfolgt durch die automatische Ansteuerung des Hexapod-Behandlungstisches. Dieser Tisch ermöglicht nicht nur die Bewegung in den drei Raumebenen, sondern auch die Rotation um die drei Raumachsen. Dadurch können minimale Abweichungen der Patientenlagerung, die durch das Cone Beam CT ermittelt wurden korrigiert werden. An den ersten 5 Tagen der Bestrahlung werden tägliche Kontrollen vor Beginn der Radiotherapie durchgeführt um Translations- und Rotationsfehler bei der Lagerung des Patienten zu detektieren. Liegt ein systematischer Fehler bei der Lagerung vor, so kann mit Hilfe der aus den Kontrollen gewonnenen Daten ein Mittelwert gebildet und eine Korrektur des Isozentrums durchgeführt werden, an die sich eine weitere Kontrolle am sechsten Tag der Bestrahlung anschließt.

Bei Vorliegen eines klinisch signifikanten zufälligen Lagerungsfehlers, welcher nicht durch das Planungszielvolumen kompensiert werden kann, müssen weiterhin täglich Lagerungskontrollen durchgeführt werden. Bei hoher Lagerungsgenauigkeit werden mindestens einmal wöchentlich, bei Bedarf jedoch auch täglich weitere Kontrollen durchgeführt.



Abbildung 1: Bestrahlungsmaske eines Patienten aus der radioonkologischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen (1)



Abbildung 2: Bestrahlungsmaske eines Patienten aus der radioonkologischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen (2)

#### **2.4.4 Dosis und Fraktionierung**

Um eine Schonung des Normalgewebes zu erreichen und die Entstehung von Toxizitäten durch die Bestrahlung zu minimieren erfolgte eine Fraktionierung der verschriebenen Gesamtdosis. Die applizierten Einzeldosen lagen hierbei zwischen 1,8 Gy und 2,2 Gy. Das Zielvolumen 3. Ordnung (adjuvantes Risikogebiet) erhielt Dosen bis 50-54 Gy in täglichen Einzelfraktionen von 1,8 Gy. Primarius und befallene, aber nicht kapselüberschreitende Lymphknoten im Lymphabflussgebiet erhielten eine Bestrahlungsdosis von 56-60 Gy, entsprechend der täglichen Einzelfraktion von etwa 2 Gy (Zielvolumen 2. Ordnung). Lag eine Kapselüberschreitung der befallenen Lymphknoten vor, erhielten das Tumorbett und das Lymphabflussgebiet durch Dosisaufsättigung (Boost) eine Gesamtdosis von 64-66 Gy (Zielvolumen 1. Ordnung). Die Dosisaufsättigung erfolgte hierbei größtenteils durch Applikation eines sequentiellen Boost im Rahmen eines 2-Phasen-Plans, zum kleineren Teil jedoch auch durch Verwendung eines simultan integrierten Boost (SIB). Im Gegensatz zum sequentiellen Boost, bei dem die zusätzliche Dosisaufsättigung nach der Applikation der Einzelfraktionen erfolgt, wird das Boostvolumen hierbei zu jeder Einzelfraktion der Bestrahlung addiert, was eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (ca. 5 Tage) und die weitere Schonung des umliegenden Gewebes ermöglicht.

#### **2.4.5 Radiochemotherapie**

Im Falle einer adjuvanten Radiochemotherapie wurden als Standardsubstanzen Cisplatin und 5-Fluoruracil (5-FU) in 2 Zyklen verabreicht, wobei der erste Zyklus in der ersten und der zweite Zyklus in der fünften Behandlungswoche parallel zur Strahlentherapie durchgeführt wurde. Die Applikation von Cisplatin erfolgte an Tag 1 des Zyklus mit einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Zusätzlich wurde pro Zyklus 5-Fluoruracil mit einer Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche von Tag 1 bis 4, oder mit einer Dosierung von 750 mg/m<sup>2</sup> von Tag 1 bis 5 verabreicht. Es erfolgte die Wiederholung des Zyklus an Tag 29. Dieser Therapieplan orientiert sich an der ARO 96-3. [94]

## 2.5 Rezidiverhebung

Das Lokalrezidiv wurde definiert als das Wiederauftreten des Tumors im Gebiet des ehemaligen Primärtumors, oder, im Sinne eines lokoregionären Rezidivs zusätzlich dazu in der Region seiner Lymphabflußgebiete, nach vorangegangener, makroskopisch kompletter Tumorresektion. Als Fernmetastasierung wurden alle klinisch, bildgebend, und wenn möglich pathologisch gesicherten Tumormanifestationen gewertet, die nach der Primärtherapie außerhalb desjenigen Gebietes aufgetreten sind, welches als lokoregionär definiert wurde. Nach der adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie sollte neben der fachspezifischen HNO-ärztlichen Tumornachsorge und der Nachsorgeuntersuchung durch einen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen zusätzlich eine radioonkologische Tumornachsorge erfolgen. Die Nachsorgestrategie sieht im ersten Jahr nach der Behandlung regelmäßige Untersuchungen im Abstand von 6 Wochen vor. Im 2. Und 3. Jahr sollte die Nachsorge alle 3 Monate und anschließend halbjährlich erfolgen. Im Rahmen dieser Nachsorge werden klinische und laborchemische Untersuchungen durch die apparative Diagnostik ergänzt. Mindestens alle 12 Monate sollte eine CT-Bildgebung angefertigt und gegebenenfalls eine Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege durchgeführt werden.

Die Erhebung der Rezidive erfolgte bildgebend und klinisch. Die histologische Sicherung wurde nicht als ein notwendiges Kriterium für die Erhebung definiert. Die Tumorrezidive wurden durch den Vergleich der Bildgebung zum Zeitpunkt des Rezidivs (CT, MRT, PET-CT) mit den Bestrahlungsplänen der Patienten wie folgt definiert:

- Infield-Rezidiv: Die Tumormasse und der mutmaßliche Ursprung des Rezidivs lagen im Hochdosiszielvolumen (PTV 1), also dem Bestrahlungsareal, welches in der Planung als Hochrisikobereich definiert wurde
- Outfield-Rezidiv: Die Tumormasse und der mutmaßliche Ursprung des Rezidivs lagen klar außerhalb des Hochdosiszielvolumens (PTV 1)

- **Marginal-Rezidiv:** Es kann nicht eindeutig ermittelt werden, ob der mutmaßliche Ursprung des Rezidivs innerhalb oder außerhalb des Hochdosiszielvolumens (PTV 1) lag

Bei der Analyse der Rezidive handelte es sich um einen visuellen Abgleich der Rezidivbildung mit den entsprechenden Bestrahlungsplänen.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten und mit dem Programm Microsoft Office 2013 bearbeitet. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Statistics von IBM durchgeführt. Die Analyse der Endpunkte für die lokale Tumorkontrolle (LC), für das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) erfolgte durch die Schätzmethode nach Kaplan-Meier. Bezüglich der primären Einteilung des Kollektivs in Lokalrezidive, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung wurde das zeitlich zuerst aufgetretene Krankheitsereignis gewählt. Ein zeitlicher Rahmen von 2 Jahren wurde für diese Studie als ausreichender Nachsorgezeitraum definiert. Die verschiedenen Überlebensparameter wurden wie folgt definiert:

*Tabelle 2: Definition der einzelnen Überlebensparameter*

<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Zeitraum zwischen Abschluss der Radiotherapie oder der Radiochemotherapie und dem Todeszeitpunkt
<b>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</b>	Zeitraum zwischen Abschluss der Radiotherapie oder der Radiochemotherapie und dem Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. dem Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen
<b>Lokale Tumorkontrolle (LC)</b>	Zeitraum zwischen Abschluss der Radiotherapie oder der Radiochemotherapie und dem Auftreten eines Lokalrezidivs

Außerdem gingen folgende Parameter in die univariate Analyse ein:

- T-Stadium des Tumors
- Differenzierungsgrad des Tumors
- Status des Resektionsrandes:

- Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand > 5mm
  - Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand < 5mm
- Zeitraum zwischen OP und adjuvanter Strahlentherapie (Mittelwert = 63 Tage)
- Adjuvante Radiotherapie vs. adjuvante Radiochemotherapie
- Tumorlokalisation:
  - Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx
- UICC – Stadium des Tumors

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation**

Nach den Ein- und Ausschlusskriterien umfasste das Patientenkollektiv 139 Patienten. Aus diesem Kollektiv verstarben 3,6 % der Patienten (n=5) im Zeitraum der adjuvanten Radiotherapie. Weitere 4,3 % der Patienten (n=6) haben die Strahlentherapie aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen. Diese Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, so dass 128 Patienten ausgewertet wurden. Von diesen haben 3,1 % der Patienten (n=4) die Chemotherapie abgebrochen. Da diese Patienten aber weiterhin die adjuvante Strahlentherapie erhalten haben, wurden sie trotzdem in die Auswertung einbezogen.

Von 128 untersuchten Patienten entwickelten 7 % (n=9) der Patienten nach abgeschlossener adjuvanter Radiotherapie oder kombinierter Radiochemotherapie ein Zweitkarzinom. Bei wiederum 33,3 % (n=3) dieser Patienten trat das Karzinom im HNO-Bereich auf, im Sinne eines kontralateral des ursprünglichen Malignoms gelegenen Zweitkarzinoms. Bei 7,8 % (n=10) der Patienten entstanden Fernmetastasen, ein Patient (0,8 %) entwickelte sowohl Fern- als auch Lymphknotenmetastasen. Zwei weitere Patienten (1,6 %) entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen. Bei 4,7 % (n=6) der Patienten entstanden Lokalrezidive. Aus der Gruppe der Patienten mit einem Lokalrezidiv kam es bei einem Patienten (0,8 %) neben der Ausbildung eines Lokalrezidivs sowohl zum Auftreten von Lymphknoten-, als auch von Fernmetastasen. Bei 34,4 % (n = 44) der Patienten wurde der zeitliche Rahmen der Nachuntersuchung (Follow-up) von 2 Jahren unterschritten. Dies liegt einerseits am frühzeitigen Versterben einiger Patienten, andererseits wurden angesetzte Nachsorgetermine in der radioonkologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen von einem Teil der Patienten nicht eingehalten (Lost to Follow-up). Auch bei den behandelnden Hausärzten und HNO-Fachärzten konnten keine Daten zum Verlauf erhoben werden. 21,9 % (n = 28) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, davon erlagen 53,6 % Patienten (n = 15) direkt an den Folgen der Krebserkrankung. 2,3 % (n=3) der

Patienten verstarben innerhalb der ersten drei Monate nach Beendigung der adjuvanten Therapie.

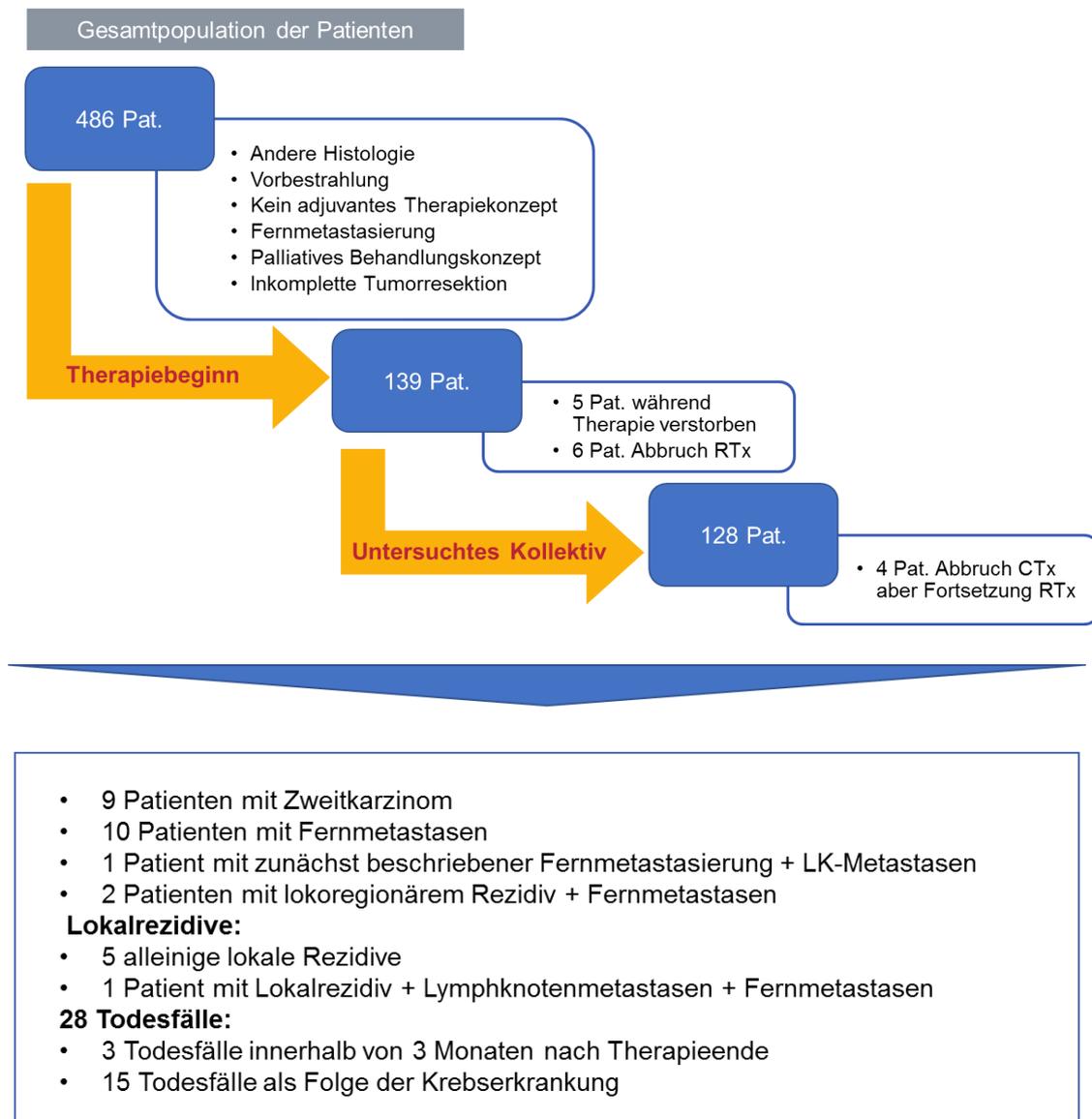


Abbildung 3: Überblick über die Zusammensetzung der Studienpopulation

### **3.2 Charakteristika der Studienpopulation**

Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgte präoperativ durch eine Gewebeentnahme. Im Rahmen des Tumor-Stagings wurden als bildgebende Verfahren CT oder MRT und in seltenen Fällen auch FDG-PET/CT durchgeführt. Das Patientenkollektiv setzte sich zu 70 % aus Männern (n = 90) und zu 30 % aus Frauen zusammen (n = 38). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 58,1 Jahre. Der jüngste Patient war 30 Jahre alt, der Älteste war 80 Jahre alt. 46,9 % der Patienten waren jünger als das Durchschnittsalter, 53,1 % der Patienten waren 58 Jahre alt oder älter. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Frauen betrug 58,7 Jahre, das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer bei Erstdiagnose lag bei 57,8 Jahren.

#### **3.2.1 Patientenspezifische Parameter**

Eine 2-Jahres-Nachsorge wurde von 66% der Patienten in Anspruch genommen (n=84). Mit 93 % (n=119) stellt das CT die dominierende Bildgebung dar, welche zur Primärdiagnose geführt hat.

Tabelle 3: Überblick patientenspezifischer Parameter

Charakteristika	Anzahl der Patienten	Angaben in %
<b>Geschlechterverteilung Patienten</b>		
Männlich	90	70,3
Weiblich	38	29,7
<b>Karnofsky-Index</b>		
80-100	67	52,3
100	7	5,5
90	27	21,1
80	26	20,3
70	1	0,8
<b>HB-Wert vor Therapiebeginn</b>		
Im Referenzbereich: Männer 13-18 g/dl Frauen 12-16 g/dl	70	54,7
erniedrigt	58	45,3
erhöht	0	0
<b>Diagnostik</b>		
CT	119	93
MRT	34	26,6
PET-CT	20	15,6
CT + MRT	26	20,3
CT + MRT + PET-CT	3	2,3
CT + PET-CT	10	7,8
MRT + PET-CT	2	1,6
<b>2-Jahres-Nachsorge</b>		
Nein < 2	44	34,4
Ja > 2	84	65,6
<b>Verstorben</b>		
Ja	28	21,9
Nein oder unbekannt	100	78,1

### 3.2.2 Tumorspezifische Parameter

Bei den meisten Primärtumoren handelte es sich um Oropharynxkarzinome und um Karzinome der Mundhöhle, die im prognostisch positiven frühen Tumorstadium T1 und T2 diagnostiziert wurden. Zwar lag hier auch ein ausgedehnter Lymphknotenbefall vor (N2b, N2c), jedoch zumeist ohne extrakapsuläres Tumorwachstum. Insgesamt kann man diese Gruppe demnach als prognostisch günstig werten.

Tabelle 4: Überblick tumorspezifischer Parameter

Charakteristika	Anzahl der Patienten	Angaben in %
<b>Lokalisation Primärtumor</b>		
Mundhöhle	40	31,3
Oropharynx	52	40,6
Hypopharynx	12	9,4
Larynx	10	7,8
Mehrere Etagen	14	10,9
<b>(p)T-Klassifikation (Post-OP)</b>		
T1	39	30,5
T2	50	39,1
T3	27	21,1
T4	12	9,4
<b>pathologischer Lymphknotenstatus</b>		
N0	28	21,9
N1	34	26,6
N2a	5	3,9
N2b	42	32,8
N2c	18	14,1
N3	1	0,8
<b>Grading</b>		
G1	7	5,5
G2	92	71,9
G3	29	22,7

Anzahl befallener Lymphknoten		
0	28	21,9
1	41	32
2	25	19,5
3	9	7
4+	25	19,5
<b>Extrakapsuläres Wachstum</b>		
Ja	40	31,3
Nein	86	67,2
unklar	2	1,6

### 3.2.3 Behandlungsspezifische Parameter

Bei der überwiegenden Anzahl der Malignome handelte es sich um knapp resezierte Tumoren mit adäquat erfolgter neck dissection. Der zeitliche Abstand zwischen erfolgter Operation und Beginn der adjuvanten Therapie kann hier im Durchschnitt mit 61 Tagen als zu lang gewertet werden (als optimale Latenz gilt ein Zeitraum < 6 Wochen). Bei den applizierten Bestrahlungsdosen für die einzelnen Zielvolumina handelte es sich um Standarddosierungen.

Tabelle 5: Überblick behandlungsspezifischer Parameter

Charakteristika	Anzahl der Patienten	Angaben in %
<b>Status des chirurgischen Resektionsrandes</b>		
Abstand unbekannt aber R0	25	19,5
Abstand < 5 mm	79	61,7
Abstand > 5mm	15	11,7
nicht beurteilbar	9	7
<b>Art der operativen Versorgung des Primärtumors</b>		
Exzision	84	65,6
Lappenplastik	32	25
zweizeitige OP	12	9,4
<b>Art der neck-dissection</b>		
einseitig	26	20,3
beidseitig	100	78,1
keine	2	1,6

<b>Anzahl der entfernten Lymphknoten</b>		
< 20 LK	35	27,3
20 - 49 LK	77	60,2
> 50 LK	16	12,5
<b>Zeitraum zwischen OP und Strahlentherapie</b>		
	<b>Tage</b>	
Durchschnittlich	60,7	
Zeitspanne	31 – 210	
<b>EUD</b>		
	<b>Gray (Gy)</b>	
Median Zielvolumen 1. Ordnung 60 – 66	61,6	
Median Zielvolumen 2. Ordnung 54 - 56	55,4	
Median Zielvolumen 3. Ordnung 50,4 - 54	51	
Messbereich Zielvolumen 1. Ordnung	57,1 - 64,9	
Messbereich Zielvolumen 2. Ordnung	53,3 - 57,3	
Messbereich Zielvolumen 3. Ordnung	42,4 - 54,2	
<b>Planungszielvolumen</b>		
	<b>cm<sup>3</sup></b>	
Median Zielvolumen 1. Ordnung	161	
Median Zielvolumen 2. Ordnung	252,7	
Median Zielvolumen 3. Ordnung	1104,8	
Messbereich Zielvolumen 1. Ordnung	16,4 - 494,4	
Messbereich Zielvolumen 2. Ordnung	74,5 - 429,5	
Messbereich Zielvolumen 3. Ordnung	52,3 - 1104,8	
<b>Chemotherapie</b>		
	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Angaben in %</b>
Cisplatin weekly	3	2,3
Cisplatin 5-FU	45	35,2
Andere	11	8,6
Keine	69	53,9

<b>Applikation Chemotherapie Menge</b>		
100%	54	42,2
Reduktion	1	0,8
Therapieabbruch	4	3,1
<b>Gesamtbehandlungszeit in Tagen</b>		
< 45 Tage	80	62,5
> 45 Tage	48	37,5
<b>Maximale Akuttoxizität aller Endpunkte: Xerostomie, Hautreaktionen, Mukositis, Dysphagie</b>		
Grad 1/2	86	67,2
Grad 3	39	30,5
unbekannt	3	2,3
<b>PEG-Sonde</b>		
Ja	60	46,9
Nein	66	51,6
unbekannt	2	1,6

### 3.3 Gesamtüberleben

Die mediane Nachsorgezeit für das beobachtete Kollektiv betrug 2 Jahre. Die geschätzte 2-Jahres-Überlebenszeit beträgt 78,8 % (Standardfehler 0,04).

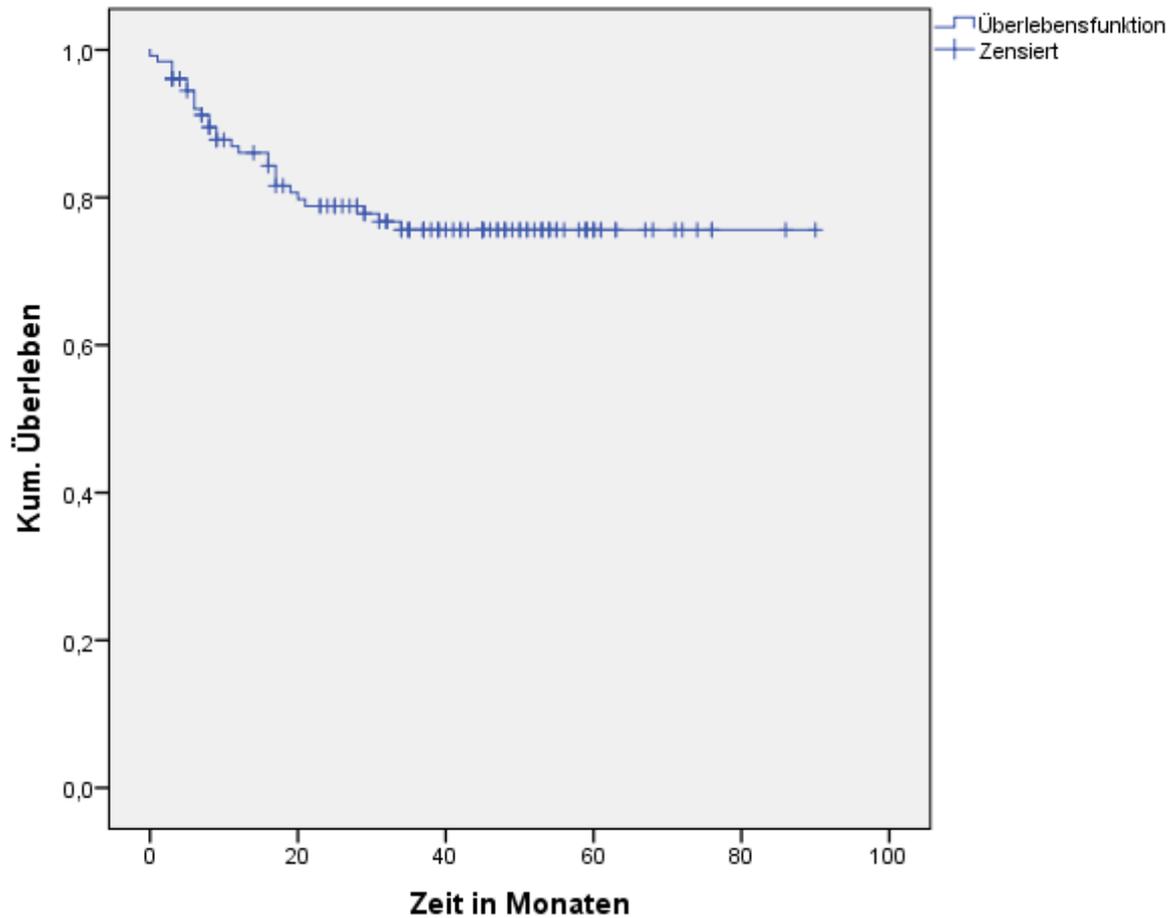


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm: geschätztes Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=128)

### 3.3.1 Korrelation von Gesamtüberleben und UICC-Stadium

In der Analyse ergaben sich geschätzte 2-Jahres-Überlebensraten von 92,3 % (Standardfehler 0,07) für die UICC Stadien 1+2, 83,6 % für das UICC-Stadium 3 (Standardfehler 0,06) und 74,5 % für das UICC Stadium 4 (Standardfehler 0,05).

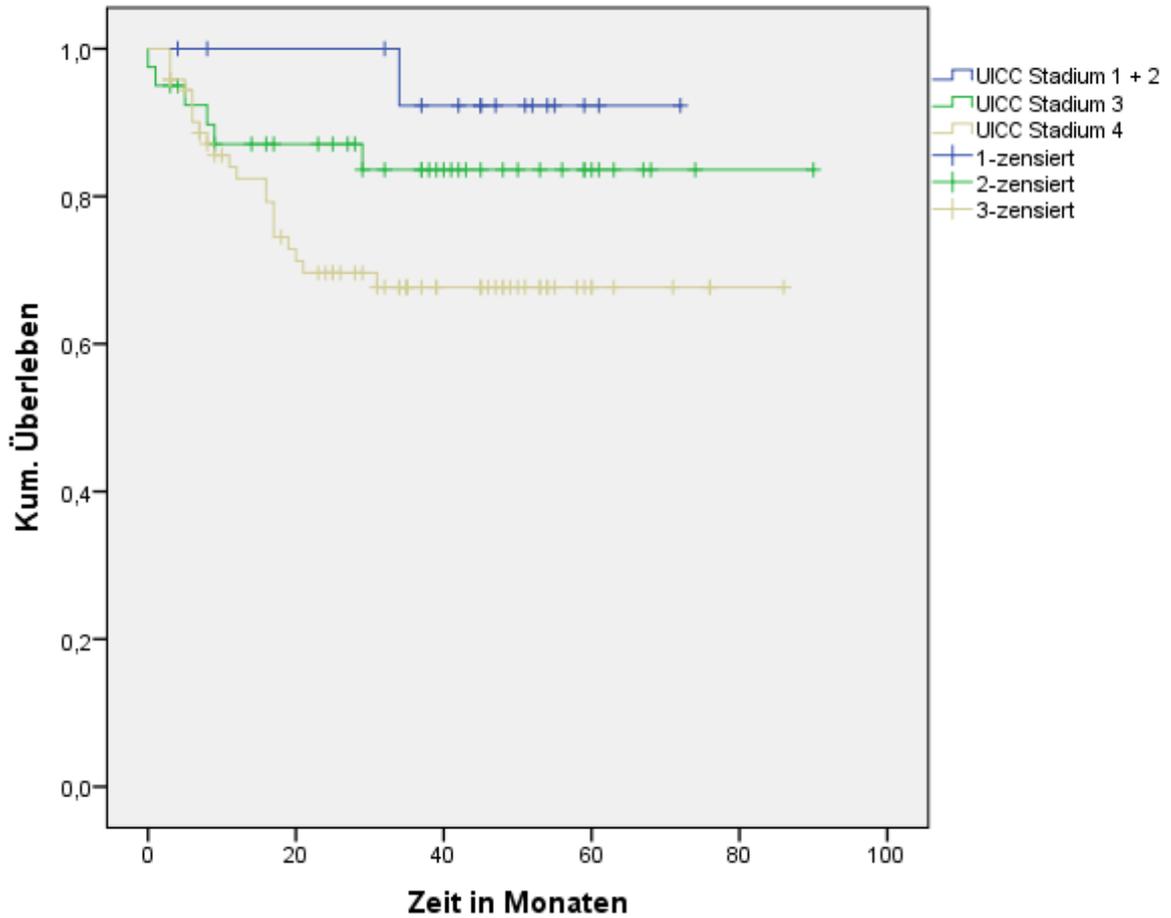


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Diagramm: Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben

### 3.3.2 Korrelation von Gesamtüberleben und Tumor-Grading

Für G1-Tumoren mit gutem Differenzierungsgrad der Zellen ergab sich in der Analyse eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate von 85,7 % mit einem Standardfehler von 0,13. Bei den G2-Tumoren betrug die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate 80,9 % (Standardfehler 0,43) und bei den G3-Tumoren 66,3 % (Standardfehler 0,09).

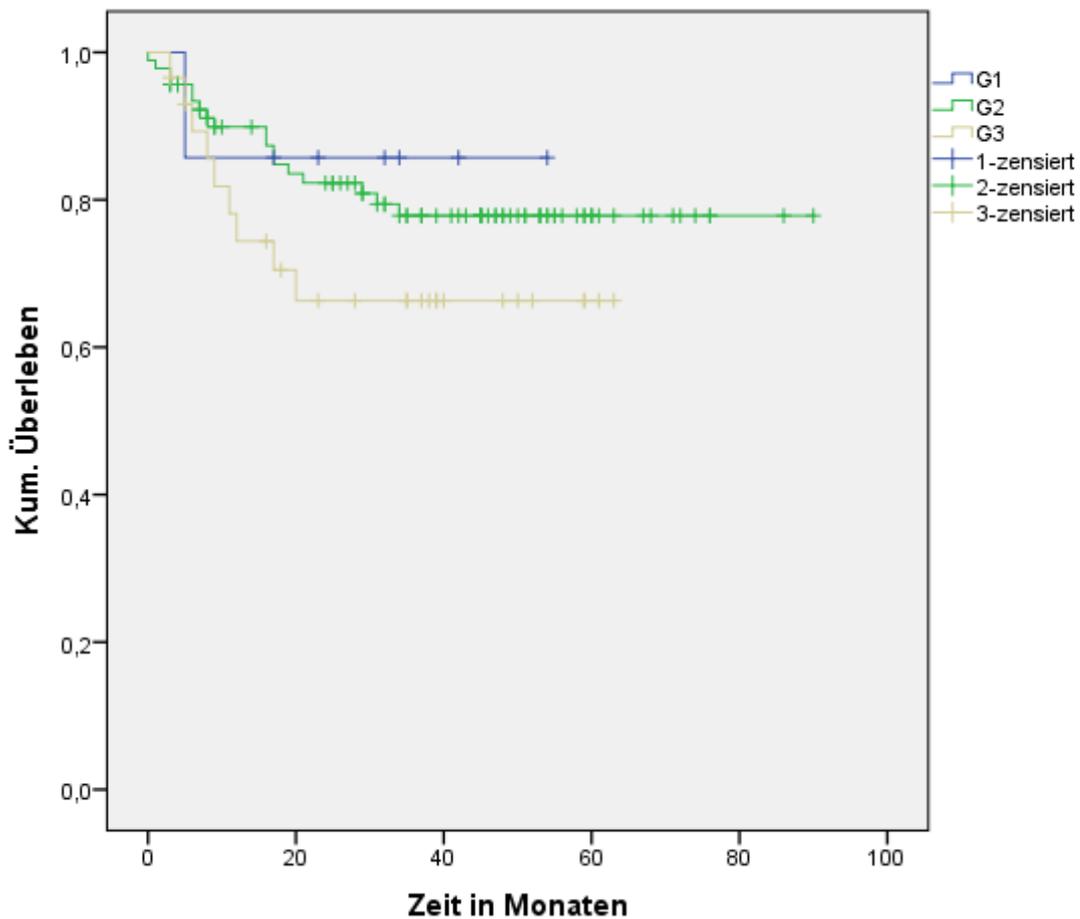


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Diagramm: Einfluss des Tumor-Gradings auf das Gesamtüberleben

### 3.3.3 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben

Für Karzinome im Bereich der Mundhöhle ergab sich eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate von 80,7 % (Standardfehler 0,07) und für Oropharynxkarzinome 72,3 % (Standardfehler 0,07). Für die Karzinome im Bereich des Hypopharynx ergab sich eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate von 62,9 % (Standardfehler 0,15), für Karzinome, die sich über mehrere Etagen erstrecken 79 % (Standardfehler 0,11).

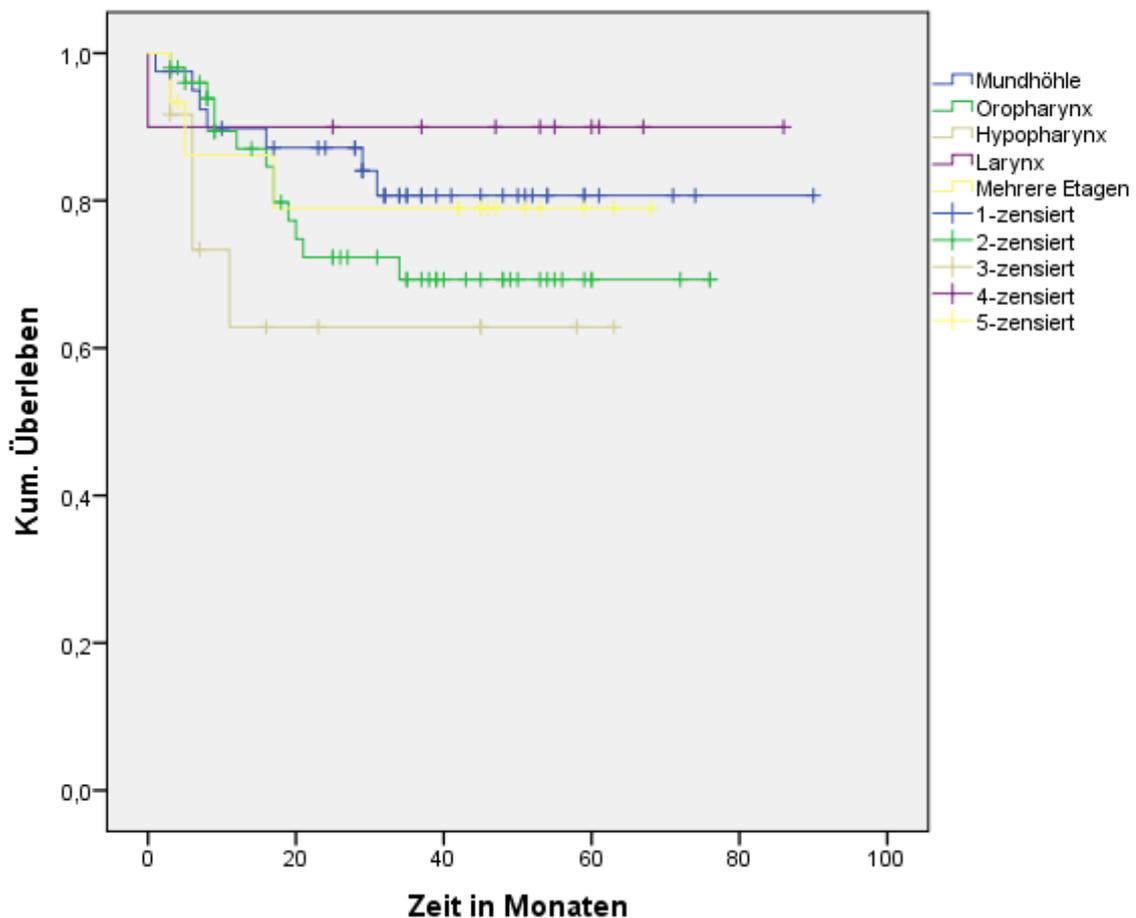


Abbildung 7: Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben

### 3.4 Krankheitsfreies Überleben

Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate für das krankheitsfreie Überleben beträgt 86,5 %. Der Standardfehler liegt bei 0,03.

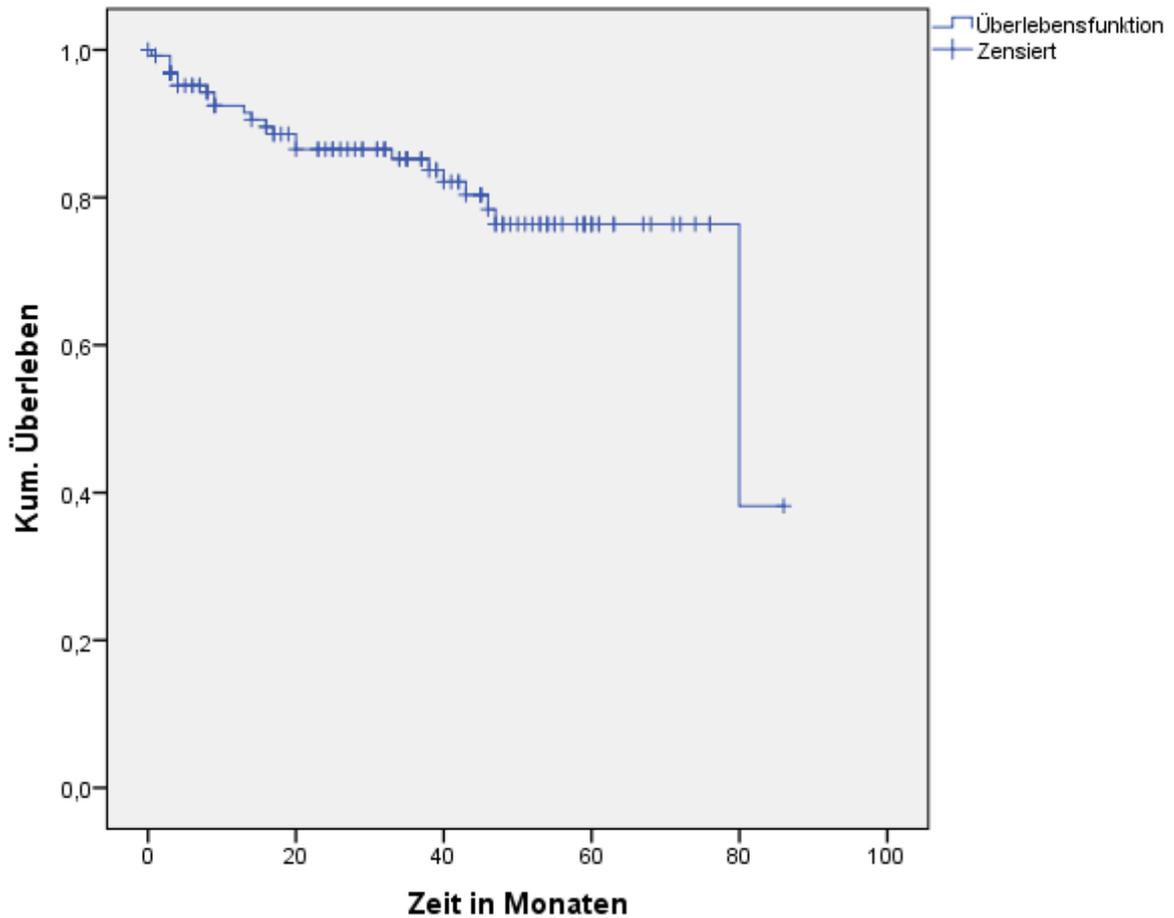


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Diagramm: krankheitsfreies Überleben des Gesamtkollektivs bei einer mittleren Nachsorge von 2 Jahren

### 3.4.1 Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom UICC-Stadium

Für die UICC-Stadien 1 und 2 ergab sich eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate von 92,9 % (Standardfehler 0,07). Das UICC-Stadium 3 weist eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate von 88,2 % auf mit einem Standardfehler von 0,06. Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate für das UICC-Stadium 4 beträgt 84 % (Standardfehler 0,05).

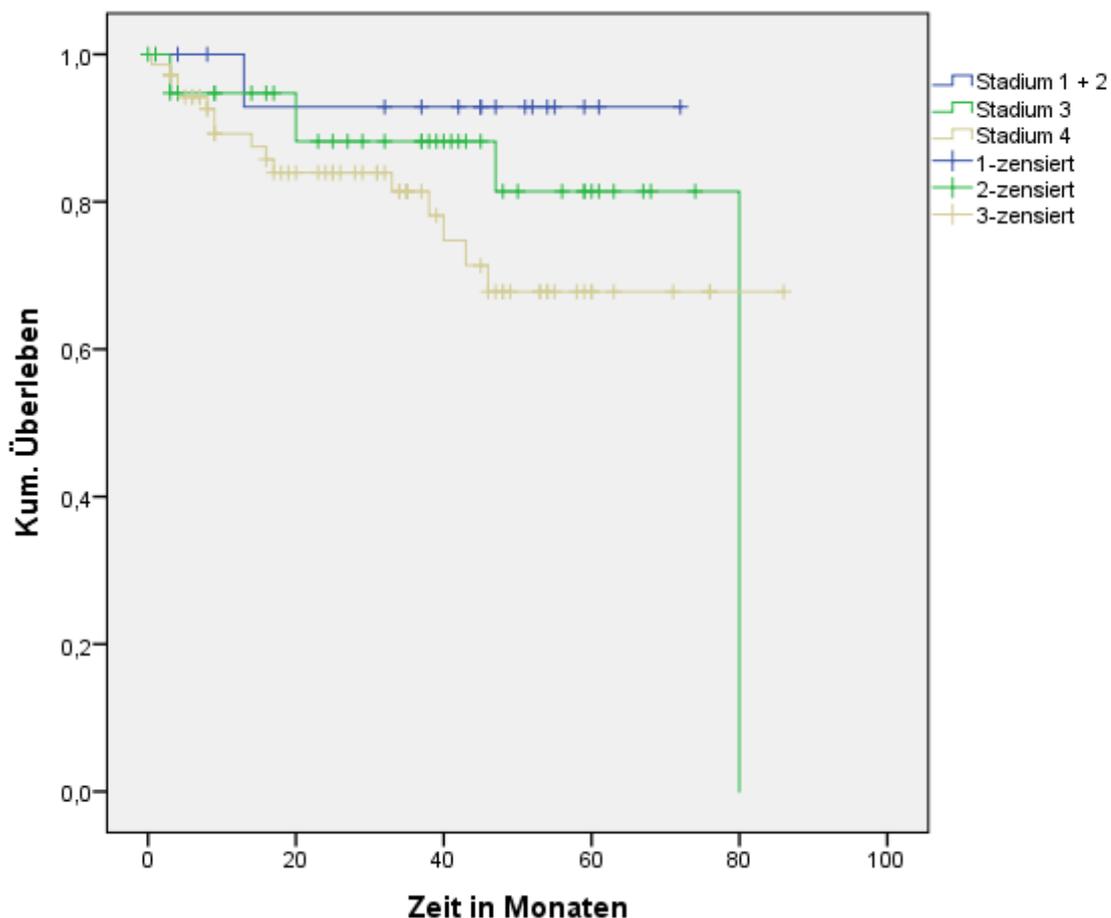


Abbildung 9: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom UICC-Stadium

### 3.4.2 Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes

Für einen Abstand zum Resektionsrand > 5mm ergab sich eine geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate für das krankheitsfreie Überleben von 90,9 % (Standardfehler 0,09). Abstände zum Resektionsrand < 5 mm wiesen 2-Jahres-Überlebensraten für ein krankheitsfreies Überleben von 86 % auf (Standardfehler 0,04).

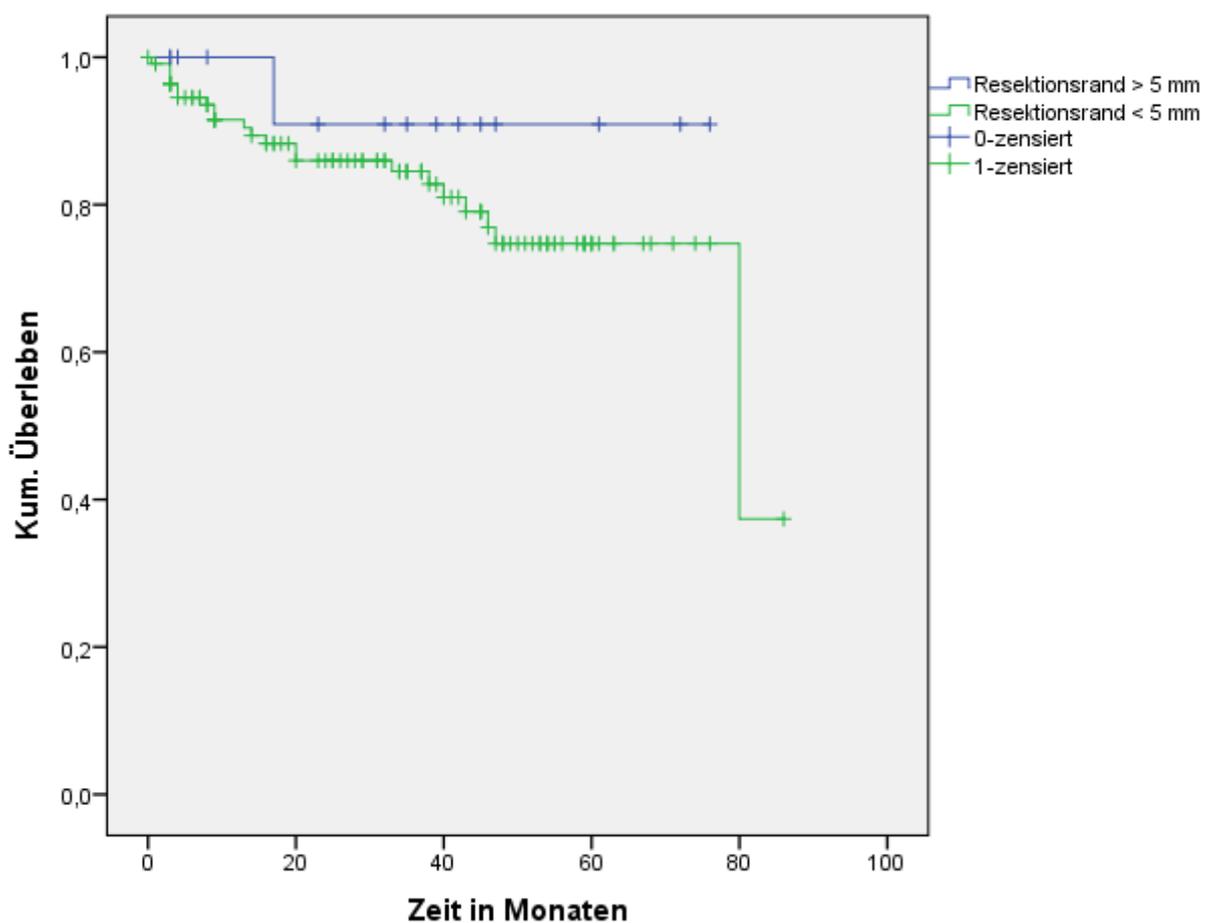


Abbildung 10: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes

### 3.5 Lokale Kontrolle

Bei 6 Patienten des Kollektivs kam es zur Entstehung von Lokalrezidiven, bei 2 Patienten entwickelte sich ein lokoregionäres Rezidiv. In einem medianen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten waren 97,4 % der Patienten lokal kontrolliert (Standardfehler 0,02).

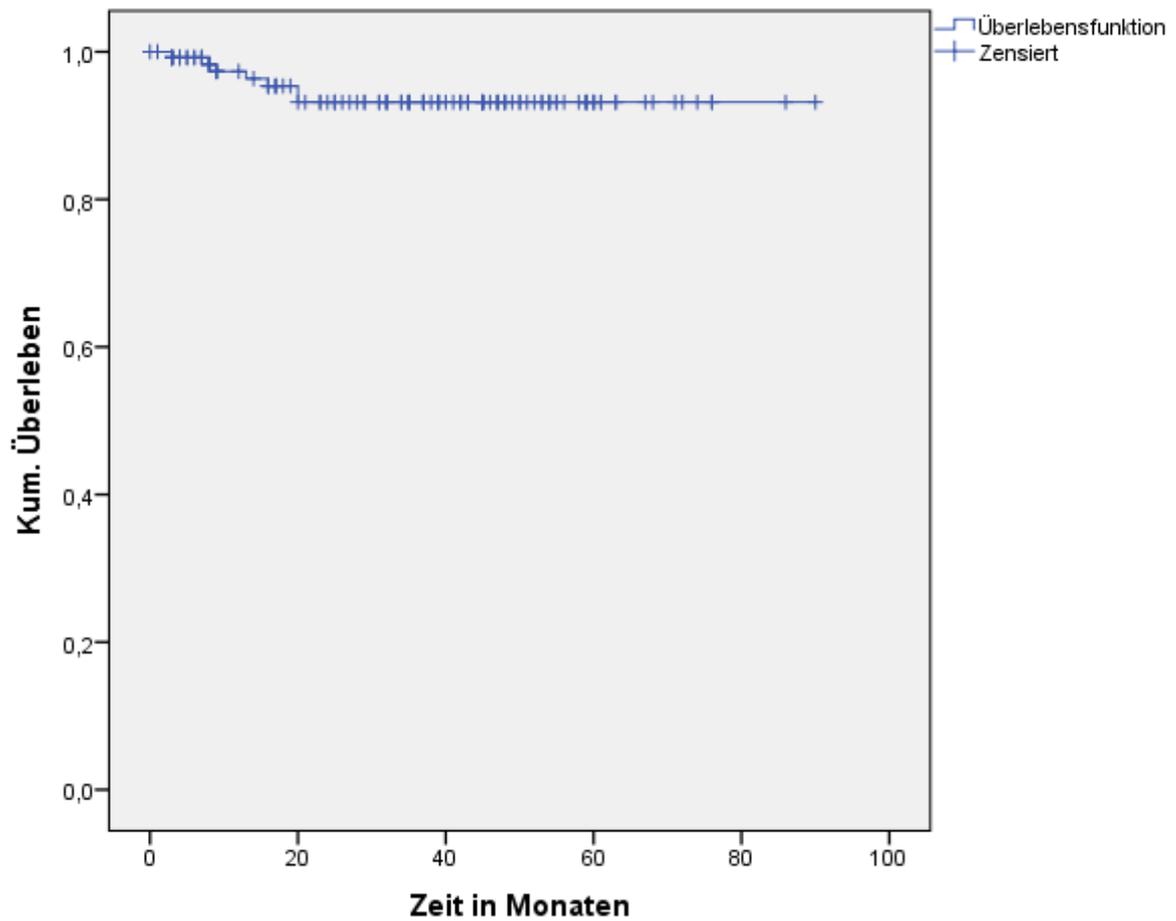


Abbildung 11: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes

### 3.5.1 Einfluss des Tumorstadiums auf die lokale Kontrolle

T1-Tumoren waren im medianen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren zu 100 % lokal kontrolliert. Bei den T2-Tumoren war nach 2 Jahren eine geschätzte lokale Kontrolle von 91,7 % mit einem Standardfehler von 0,05 zu verzeichnen. Die geschätzte lokale Kontrolle für denselben medianen Beobachtungszeitraum für T3-Tumoren betrug 90,7 % (Standardfehler 0,06) und für Tumoren mit T4-Stadium 80% (Standardfehler 0,13).

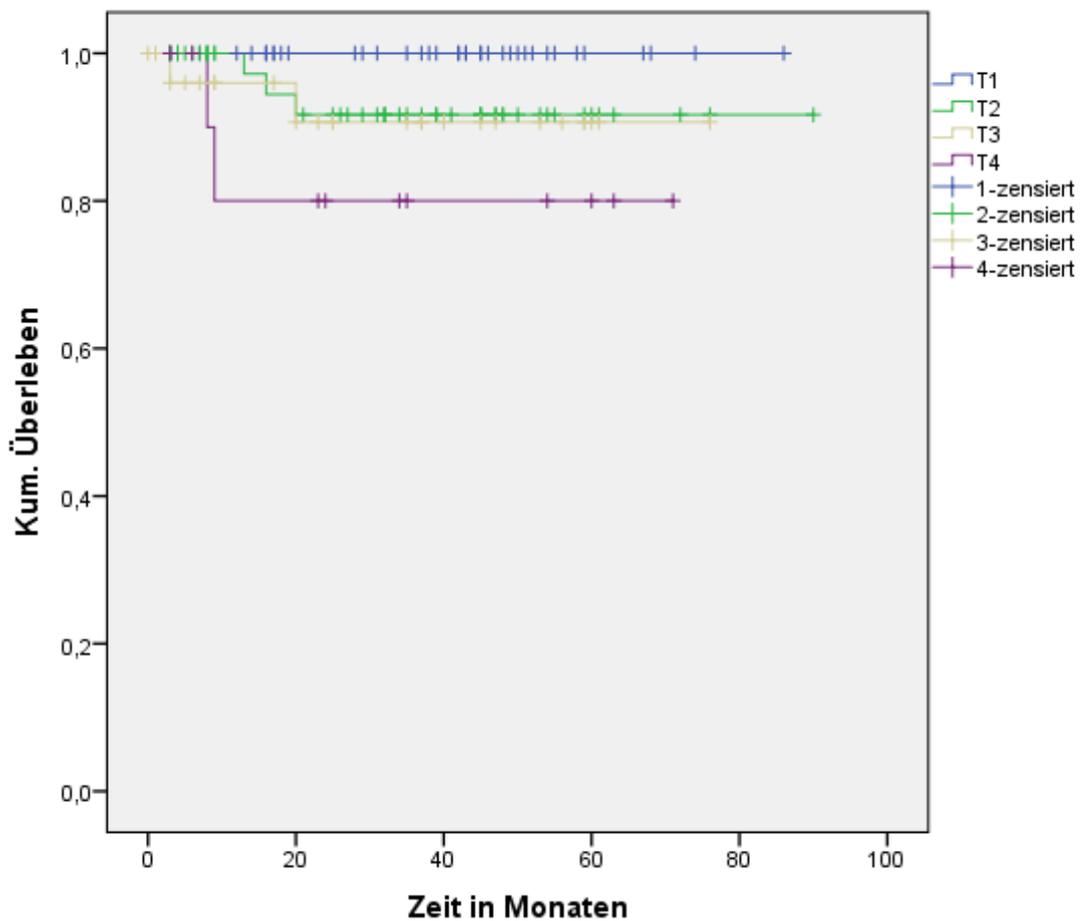


Abbildung 12: Abhängigkeit der lokalen Kontrolle vom T-Status (TNM-Klassifikation)

### 3.5.2 Abhängigkeit der lokalen Kontrolle vom Status des Resektionsrandes

Für Abstände zum Resektionsrand  $> 5\text{mm}$  ergab sich im medianen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten eine lokale Kontrolle von 100 %. Für Sicherheitsabstände zwischen Tumor und Resektionsrand  $< 5\text{mm}$  ergab sich für denselben Beobachtungszeitraum eine geschätzte lokale Kontrolle von 92,3 % (Standardfehler 0,03).

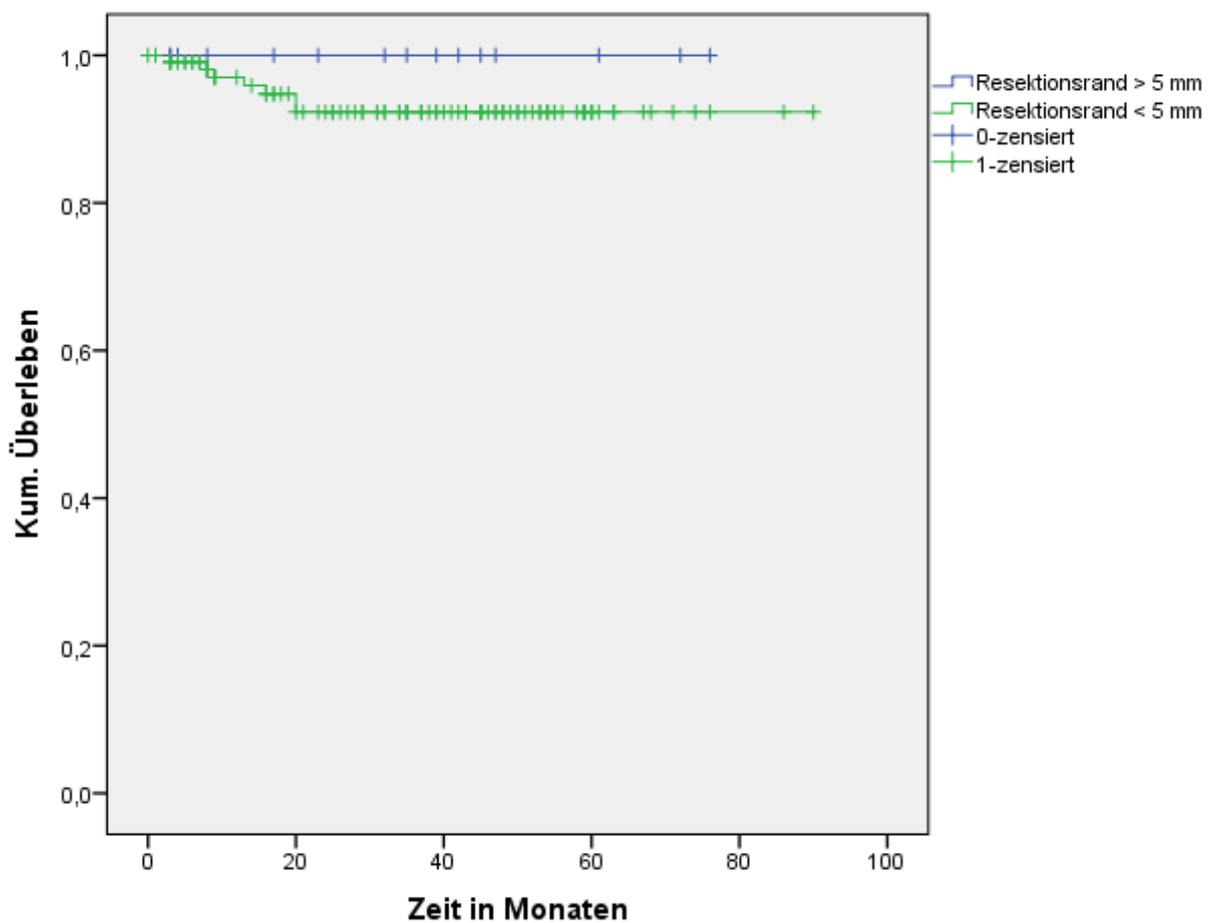


Abbildung 13: Einfluss des Resektionsrandes auf die lokale Kontrolle

### **3.6 Analyse der Lokalrezidive**

In der ausgewerteten Patientengruppe traten 6 Lokalrezidive und 2 lokoregionäre Rezidive auf. Bei allen 8 Patienten lag eine Bildgebung des Rezidivs vor, so dass eine Analyse der Rezidivlokalisierung im Verhältnis zur applizierten Strahlendosis erfolgte.

Bei der Analyse der Lokalrezidive wurden folgende Kriterien untersucht:

1. Die Lokalisation des Rezidivs in Bezug auf das Boost-PTV: Hierbei wurde untersucht, ob der Bereich des Rezidivs als Hochdosiszielvolumen definiert wurde. Anhand der Lage der Tumoren in Bezug auf das Hochdosiszielvolumen erfolgte deren Einteilung in Infield-, Marginal- und Outfield-Rezidive.
2. Die Abschätzung der Isodose, welche das Boost-PTV umgibt. Die Fragestellung hierbei zielt darauf ab, ob das Zielvolumen adäquat bestrahlt wurde.
3. Die Abschätzung der Isodose, welche das Rezidiv umgibt. Die Fragestellung hierbei zielt darauf ab, ob das Rezidiv trotz adäquater Bestrahlungsapplikation entstanden ist.

## Lokalrezidiv 1: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

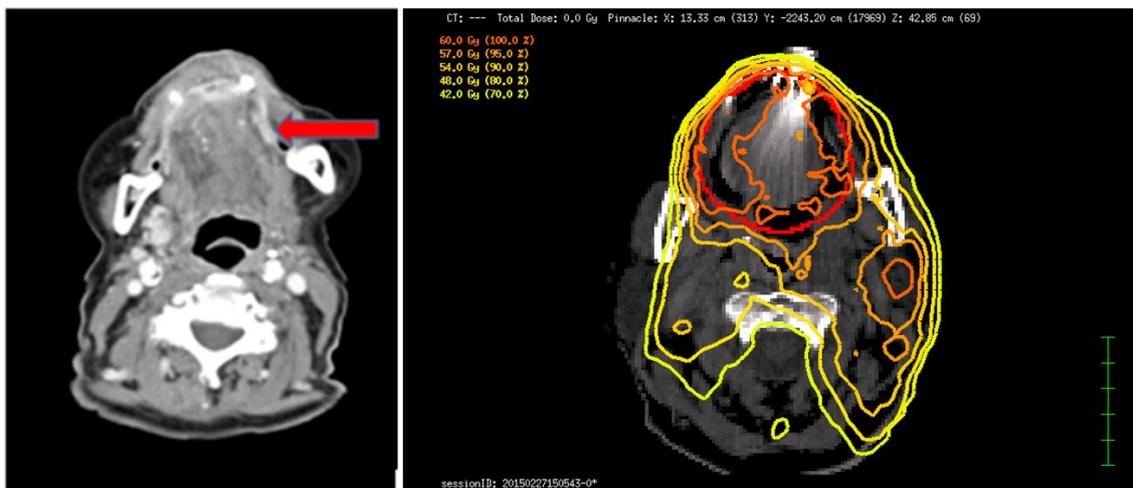


Abbildung 14: CT Lokalrezidiv 1 und applizierte Dosisverteilung  
Links CT Lokalrezidiv 1 (markiert durch roten Pfeil, Rezidiv klinisch endoskopisch gesichert), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 1

Tabelle 6: Primärtumor (Lokalrezidiv 1)

<b>Tumorlokalisation</b>	Mundhöhle
<b>TNM / Grading</b>	T2, N1, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	60 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	53,4 Gy (89 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	59 Gy (98,3 % von PTV1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	153,3cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	49 Tage

Tabelle 7: Rezidiv (Lokalrezidiv 1)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	56,4 Gy (94 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Infield
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Ja

## Lokalrezidiv 2: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

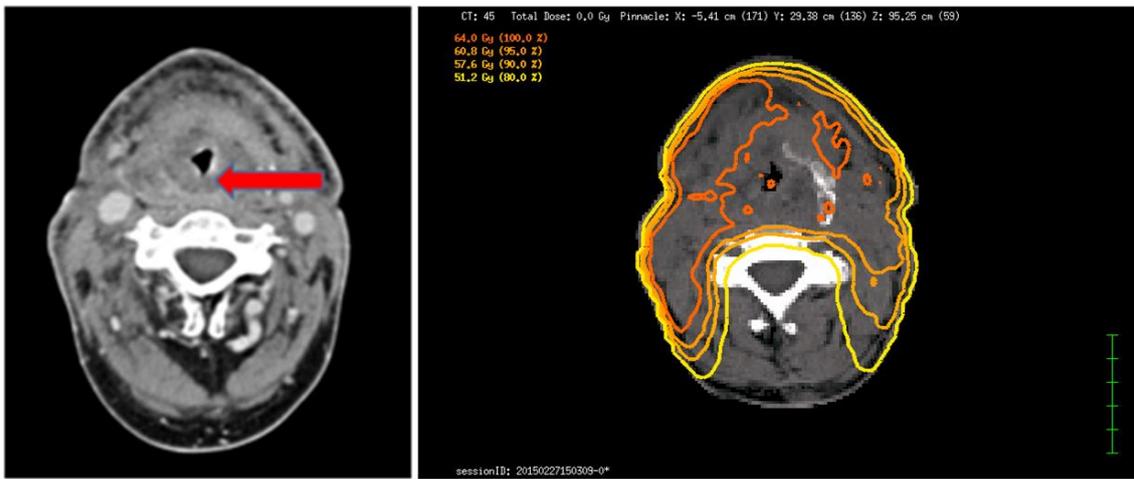


Abbildung 15: CT Lokalzidiv 2 und applizierte Dosisverteilung:  
Links CT Lokalzidiv 2 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 2

Tabelle 8: Primärtumor (Lokalrezidiv 2)

Tumorlokalisierung	Hypopharynx
TNM / Grading	T4, N2c, M0, G3
Behandlungskonzept	Radiochemotherapie
Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)	64 Gy
Umschließende Isodose um PTV 1	58,9 Gy (92% der Gesamtdosis)
EUD Primärtumor (EUD 1)	62,4 Gy (97,5 % von PTV1)
Behandlungsvolumen PTV 1	334,6 cm <sup>3</sup>
Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie	39 Tage

Tabelle 9: Rezidiv (Lokalrezidiv 2)

Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung	61,4 Gy (96% der Gesamtdosis)
Lage in Bezug auf bestrahltes Areal	Infield
Rezidiv im PTV-Boost	Ja

## Lokalrezidiv 3: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

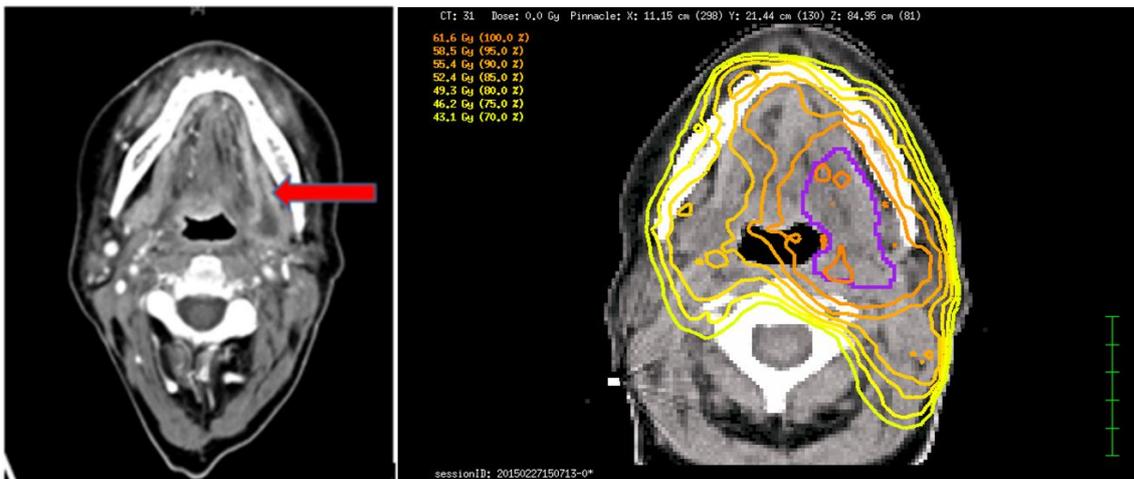


Abbildung 16: CT Lokalzidiv 3 und applizierte Dosisverteilung  
Links CT Lokalzidiv 3 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 3

Tabelle 10: Primärtumor (Lokalrezidiv 3)

<b>Tumorlokalisation</b>	Oropharynx
<b>TNM / Grading</b>	T3, N0, M0, G1
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	61,6 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	56,7 Gy (92% der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	59,8 Gy (97,1 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	112,5 cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	41 Tage

Tabelle 11: Rezidiv (Lokalrezidiv 3)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	59,1 Gy (=60,1 Gy)* (95 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Infield
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Ja

\*59,1 Gy wurden mit Einzeldosen von 2,2 Gy appliziert, dies ergibt biologisch korrigiert ( $\frac{\alpha}{\beta} = 10$ ) 60,1Gy

## Lokalrezidiv 4: MRT- Bildgebung und Bestrahlungsplan



Abbildung 17: MRT Lokalzidiv 4 und applizierte Dosisverteilung  
Links MRT Lokalzidiv 4 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 4

Tabelle 12: Primärtumor (Lokalrezidiv 4)

<b>Tumorlokalisation</b>	Mundhöhle
<b>TNM / Grading</b>	T4, N0, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Radiochemotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	64 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	58,2 Gy (90,9 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	62,4 Gy (97,5 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	202,6 cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	87 Tage

Tabelle 13: Rezidiv (Lokalrezidiv 4)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	55,7 Gy (87 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Marginal
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Ja

## Lokalrezidiv 5: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

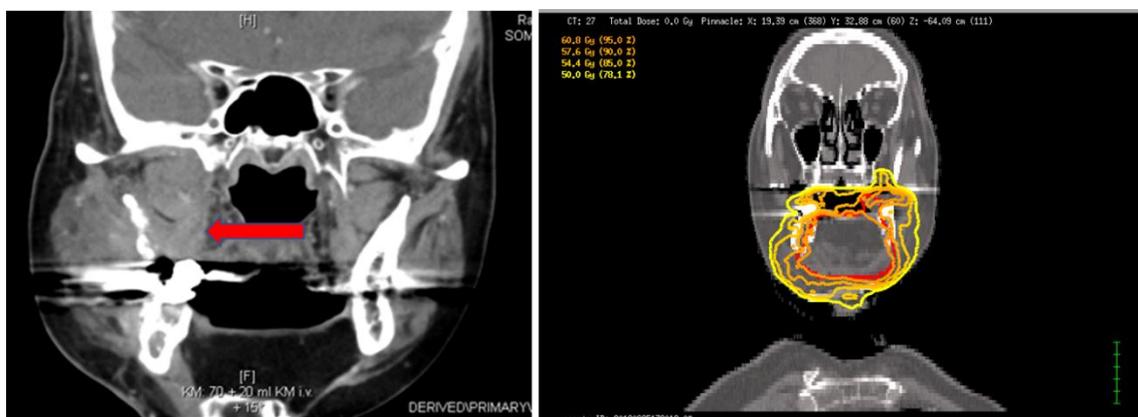


Abbildung 18: CT Lokalzidiv 5 und applizierte Dosisverteilung  
Links CT Lokalzidiv 5 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 5

Tabelle 14: Primärtumor (Lokalrezidiv 5)

<b>Tumorlokalisation</b>	Mundhöhle
<b>TNM / Grading</b>	T3, N0, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	64 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	58,2 Gy (90,9 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	61,3 Gy (95,8 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	302,5 cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	50 Tage

Tabelle 15: Rezidiv (Lokalrezidiv 5)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	4,5 Gy (7 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Marginal
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Nein

## Lokalrezidiv 6: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan



Abbildung 19: CT Lokalzidiv 6 und applizierte Dosisverteilung

Links CT Lokalzidiv 6 markiert durch roten Pfeil, rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und Lokalrezidiv 6

Tabelle 16: Primärtumor (Lokalrezidiv 6)

<b>Tumorlokalisierung</b>	Oropharynx
<b>TNM / Grading</b>	T2, N2c, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	64 Gy (+ Aufsättigung 70 Gy)*
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	65,1 Gy (93 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	63,6 Gy (+ Aufsättigung 69,1 Gy) (99,4 % bzw. 98,7 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	167,1 cm <sup>3</sup> (+ Aufsättigung 21,6)
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	50 Tage

\*hier wurde davon ausgegangen, dass bereits ein Rezidiv oder noch makroskopischer Resttumor vorhanden ist.

Tabelle 17: Rezidiv (Lokalrezidiv 6)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	63 Gy (90 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Marginal
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Ja

## Lokoregionäres Rezidiv 1: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

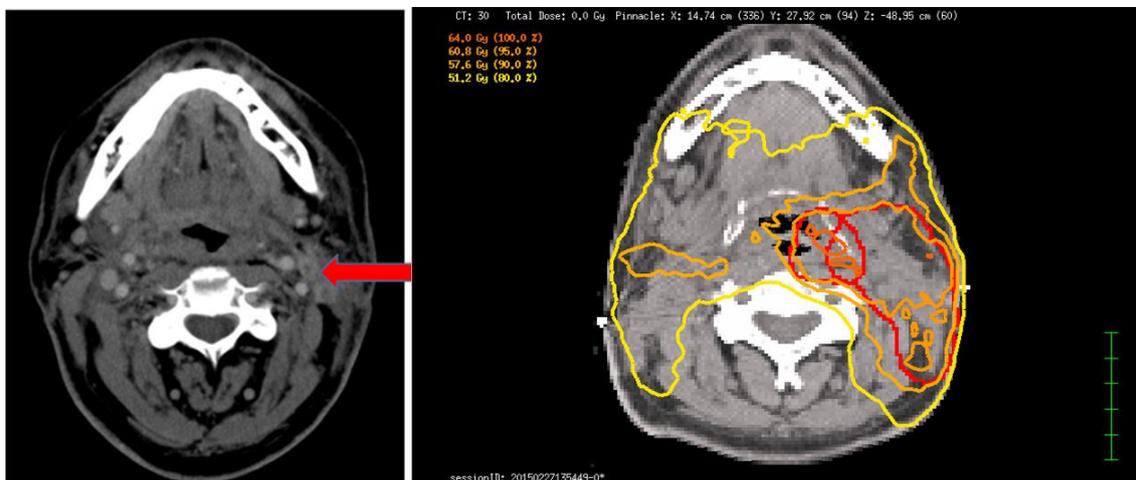


Abbildung 20: CT lokoregionäres Rezidiv 1 und applizierte Dosisverteilung  
Links CT lokoregionäres Rezidiv 1 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung. Hierbei stellt die mediale rote Markierung das Hochrisikovolumen dar.

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und lokoregionäres Rezidiv 1

Tabelle 18: Primärtumor (lokoregionäres Rezidiv 1)

<b>Tumorlokalisation</b>	Hypopharynx
<b>TNM / Grading</b>	T2, N2b, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	64 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	59,5 Gy (93 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	62,4 Gy (97,5 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	50,1 cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	78 Tage

Tabelle 19: Rezidiv (lokoregionäres Rezidiv 1)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	60,8 Gy (95 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Marginal
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Nein

## Lokoregionäres Rezidiv 2: CT- Bildgebung und Bestrahlungsplan

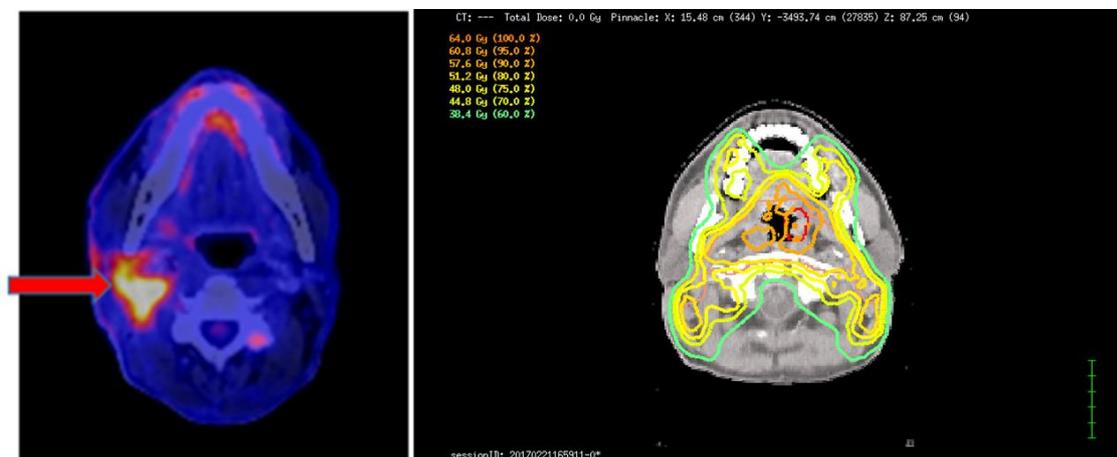


Abbildung 21: PET-CT lokoregionäres Rezidiv 2 und applizierte Dosisverteilung  
Links PET-CT lokoregionäres Rezidiv 2 (markiert durch roten Pfeil), rechts applizierte Dosisverteilung

## Charakteristika Kopf-Hals-Primärtumor und lokoregionäres Rezidiv 2

Tabelle 20: Primärtumor (lokoregionäres Rezidiv 2)

<b>Tumorlokalisation</b>	Oropharynx
<b>TNM / Grading</b>	T2, N0, M0, G2
<b>Behandlungskonzept</b>	Adjuvante Radiotherapie
<b>Verschriebene Dosis Primärtumor (PTV 1)</b>	64 Gy
<b>Umschließende Isodose um PTV 1</b>	58,9 Gy (92 % der Gesamtdosis)
<b>EUD Primärtumor (EUD 1)</b>	62,7 Gy (98 % von PTV 1)
<b>Behandlungsvolumen PTV 1</b>	22,8 cm <sup>3</sup>
<b>Zeitraum zwischen OP und Radiotherapie</b>	49 Tage

Tabelle 21: Rezidiv (lokoregionäres Rezidiv 2)

<b>Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung</b>	41,6 Gy (65 % der Gesamtdosis)
<b>Lage in Bezug auf bestrahltes Areal</b>	Outfield
<b>Rezidiv im PTV-Boost</b>	Nein

Tabelle 22: Übersicht über die Analyse der Rezidive

Rezidiv	1	2	3	4	5	6	LRR 1	LRR 2
Prozentualer Anteil der umschließenden Isodose um die Rezidivausdehnung in Bezug auf die verschriebene Dosis	94%	96%	95%	87%	7%	90%	95%	65%
Umschließende Isodose um Rezidivausdehnung in Gray	56,4 Gy	61,4 Gy	60,1 Gy	55 Gy	4,5 Gy	63 Gy	60,8 Gy	41,6 Gy
Prozentualer Anteil der umschließenden Isodose um PTV 1 in Bezug auf die verschriebene Dosis	89%	92%	92%	90,90%	90,90%	93%	93%	92%
Umschließende Isodose um PTV 1 in Gray	53,4 Gy	58,9 Gy	56,7 Gy	58,2 Gy	58,2 Gy	65,1 Gy	59,5 Gy	58,9 Gy
Prozentualer Anteil der EUD 1 von PTV 1	98,30%	97,50%	97,10%	97,50%	95,80%	99,40% Bzw. 98,70%	97,50%	98%
EUD 1 in Gray	59 Gy	62,4 Gy	59,8 Gy	62,4 Gy	61,3 Gy	63,6 Gy + Aufsättigung 69,1 Gy	62,4 Gy	62,7 Gy
Dosis PTV 1 in Gray	60 Gy	64 Gy	61,6 Gy	64 Gy	64 Gy	64 Gy + Aufsättigung 70 Gy	64 Gy	64 Gy
Adjuvantes Konzept (Radiotherapie vs. Radiochemotherapie)	Radiotherapie	Radiochemotherapie	Radiotherapie	Radiochemotherapie	Radiotherapie	Radiotherapie	Radiotherapie	Radiotherapie
Latenz zwischen OP und adjuvanter Therapie in Tagen (Median: 63 Tage)	49	39	41	87	50	50	78	49
Kapselüberschreitendes Wachstum Primärtumor	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Infield-Rezidive			Marginal-Rezidive			Outfield-Rezidiv	

## **4 Diskussion**

Das Ziel dieser Arbeit war die Rezidivanalyse von Patienten, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs durch adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie an der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden, in Zusammenschau mit der geplanten Strahlendosis, um gegebenenfalls Konsequenzen für die klinische Arbeit abzuleiten. Von besonderem Interesse war hierbei die in der Radioonkologie Tübingen etablierte EUD-basierte Bestrahlungsplanung und die Bewertung dieser Faktoren auf die Entstehung lokaler und lokoregionärer Tumorrezidive und deren Lage in Bezug auf das Hochdosiszielvolumen (PTV-Boost).

In der Gesamtkohorte von 128 Patienten wurde bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten und einer Follow-up-Quote von 65,6% bei insgesamt sechs Patienten die Entwicklung von Lokalrezidiven festgestellt. Bei zwei weiteren Patienten kam es zur Ausbildung von lokoregionären Rezidiven. Von diesen Rezidiven wurden drei Malignome als Infield-, eines als Outfield- und vier weitere als Marginal-Rezidive klassifiziert. Das Geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 79 %, die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate für das krankheitsfreie Überleben betrug weiterhin 87 % und die lokale Kontrolle 97 %.

Diese Ergebnisse der Analyse wurden mit internationalen relevanten Studien über die adjuvante Strahlentherapie und die Entstehung von Lokalrezidiven im Kopf-Hals-Bereich verglichen. Das Studienkollektiv umfasste 128 Patienten und erreicht damit annähernd die Populationsgröße von vergleichbaren Studien. Anders als bei ähnlichen bereits durchgeführten Studien wurden jedoch ausschließlich Patienten untersucht, die eine adjuvante intensitätsmodulierte Strahlentherapie auf Grundlage eines EUD-basierten Planungsverfahrens erhalten haben. Das untersuchte Kollektiv zeichnet sich in besonderem Maße durch Homogenität in Bezug auf Zielvolumendefinition, Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsdosierung aus. Bei vergleichbaren Studien, welche sich mit der Entstehung von Tumorrezidiven im Kopf-Hals-Bereich befassen, besteht oft nur wenig Homogenität im Hinblick auf die anatomische Tumorlokalisierung und auf das Behandlungsverfahren (3D-CRT, IMRT, primäre Radiotherapie, adjuvante

Radiotherapie, adjuvante Chemotherapie, simultan integrierter Boost, sequentieller Boost), sodass bei diesen Studien der direkte Vergleich mit unserer Studie oftmals erschwert ist. So untersuchten Chen et al. in ihrer Studie 130 Patienten im Zeitraum 2003 bis 2007, von denen allerdings nur 52 Patienten (40%) eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie erhielten. Die restlichen 60% des Kollektivs unterzogen sich einer konventionellen adjuvanten Bestrahlung. [63] Das von Eisbruch et al. 1994 bis 2002 untersuchte Kollektiv bestand aus 133 Patienten, von denen wiederum nur 73 Patienten eine adjuvante und die übrigen 60 Patienten eine primäre intensitätsmodulierte Bestrahlung erhielten. [95] Das Kollektiv, welches Setton et al. von 1998 bis 2009 untersuchten, umfasst 442 Patienten, von denen 412 Patienten eine primäre Radiotherapie und lediglich 30 Patienten eine adjuvante Radiotherapie erhielten. [60] Lohaus et al. (2014), sowie Schmidt et al. (2018) untersuchten im Rahmen retrospektiver, multizentrischer Studien des deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK) ebenfalls ein homogenes Kollektiv von insgesamt 221 Hochrisikopatienten (darunter auch 33 Patienten der Universitätsklinik Tübingen), die zwischen 2005 und 2010 durch eine adjuvante, Cisplatin-basierte IMRT behandelt wurden. [88, 96] Eine ausführliche Übersicht über den Vergleich der Überlebensdaten und der Rezidivanalysen relevanter Studien mit denen der aktuellen Studie bieten die Tabellen 6-13 im Anhang.

Durch Selektion der Patienten mit Hilfe von Ein- und Ausschlusskriterien, konnte bei der von uns durchgeführten Studie ein homogenes Patientenkollektiv abgegrenzt werden. Dieses generierte Kollektiv setzte sich zu 70 % aus Männern zusammen und spiegelt damit annähernd die Angaben aus der Literatur wieder, nach denen Männer mehr als doppelt so häufig HNO-Plattenepithelkarzinome entwickeln als Frauen. [97] Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag in der von uns durchgeführten Studie bei 57,8 Jahren, das der Frauen bei 58,7 Jahren. Auch dieses Ergebnis deckt sich der Literatur. [98]

Das Oropharynxkarzinom war mit 41 % der häufigste in dem Patientenkollektiv ermittelte Primärtumor. In der Literatur wird dem Oropharynxkarzinom lediglich ein Anteil von ca. 10 % aller Neoplasien im HNO-Bereich zugeschrieben.

Tumoren, welche sich über mehrere Etagen ausdehnen, stellten mit einem Vorkommen von 31 % die zweithäufigsten Karzinome des Studienkollektivs dar. Neoplasien der Mundhöhle standen mit 11 % an dritthäufigster Stelle. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts machen Tumoren der Mundhöhle mit 9-10 Neuerkrankungen / 100 000 Einwohner pro Jahr einen Anteil von ca. 30 % aller HNO- Tumoren aus. [98] Hypopharynxkarzinome standen mit 9 % an vierter und Larynxkarzinome mit 8 % an letzter Stelle der Tumorfrequenz. Diese im vorliegenden Patientenkollektiv ermittelte Verteilung der Primärtumore ist durch die Indikationsstellung der entsprechenden Tumorerkrankung zur adjuvanten Radiotherapie begründet und divergiert von der in der Literatur beschriebenen Verteilung der Neuerkrankungen.

Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs und der geringen Anzahl an Lokalrezidiven konnte in der univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Prädiktor mit Auswirkung auf die Überlebenszeitanalyse ermittelt werden. In unserer Studie waren bei einer Nachbeobachtungsquote von 65,6 % nach zwei Jahren 97 % der Patienten lokal kontrolliert. Annähernd ähnlich gute 2-Jahres-Kontrollraten lokaler Tumore im HNO-Bereich, die nach einer adjuvanten IMRT-Behandlung dokumentiert wurden, wurden mit 95% in der 2006 und mit 92 % in der 2007 veröffentlichten Studie von Studer et al. beschrieben. [99, 100] Auch Collan et al. beschrieben in ihrer 2011 veröffentlichten Studie lokale 5-Jahres-Kontrollraten von 92 %. [101] Die 2-Jahres-Raten der lokalen Tumorkontrolle weiterer relevanter Studien, welche im Anhang in den Tabellen 6-9 aufgeführten sind, bewegen sich allerdings lediglich zwischen 66 % in der 2016 veröffentlichten Studie von Murakami et al. [61] und maximal 89,6 % in der 2014 veröffentlichten DKTK-Studie von Lohaus et al. [88].

Bezüglich der Auswirkung des Tumorstadiums auf die lokale Kontrolle zeigte die univariate Analyse, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Lokalrezidivs einhergeht. So lag die lokale 2-Jahres-Kontrolle bei T1- Tumoren bei 100%, während T2-Tumoren nach 2 Jahren zu 92 % und T3- Tumoren zu 91 % kontrolliert waren. Die lokale 2-Jahres-Kontrolle für T4- Tumoren lag hingegen bei 80 %. Trotz der fehlenden Signifikanz der univariaten Analyse zeichnet sich dennoch eine Tendenz ab, die

mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmt. [13, 60, 100-102] Ebenso zeigt die univariate Analyse, dass sich ein knapper Resektionsrand negativ auf die lokale Tumorkontrolle auswirkt. Während Tumore mit einem Resektionsrand > 5 mm nach zwei Jahren zu 100 % lokal kontrolliert waren, lag die Kontrollrate bei Tumoren mit einem Resektionsrand < 5 mm im selben Zeitraum bei 92 %. Die ungünstige Prognose eines knappen Resektionsrandes auf die lokale Tumorkontrolle wird auch in der 2011 veröffentlichten Studie von Daly et al. beschrieben. [102]

Das 2-Jahres-Gesamtüberleben liegt in unserer Studie bei 79 % und ist damit vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur. [62-64, 66, 88, 99-101, 103-105] Der in einer univariaten Analyse untersuchte Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und dem 2-Jahres-Gesamtüberleben zeigt deutlich, dass ein fortgeschrittenes UICC-Stadium mit einer geringeren Überlebenschance korreliert. Die negative Prognose eines fortgeschrittenen Tumorstadiums bzw. UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben wird auch in weiteren publizierten Studien beschrieben. [60, 101] Auch der Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben wurde in einer univariaten Analyse erfasst: Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug für Karzinome der Mundhöhle 81 %, für Oropharynxkarzinome 72 % und für Hypopharynxkarzinome 63 %. Bei Karzinomen, die sich über mehrere Etagen ausdehnen betrug die Gesamtüberlebensrate für 2 Jahre 79 %. Dieses gute Ergebnis der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome ist vermutlich auf die frühe Diagnostizierung der meisten Tumoren im frühen T1- und T2-Stadium zurückzuführen. Das Ergebnis der Hypopharynxkarzinome deckt sich mit den Angaben der Literatur und denen des Robert-Koch-Instituts, wonach Hypopharynxkarzinome mit der schlechtesten Prognose einhergehen. [4, 11] Das krankheitsfreie Überleben nach 2 Jahren beträgt in unserer Studie 87 % und ist vergleichbar mit den Überlebenszeitanalysen ähnlicher relevanter Studien. [60, 67, 88, 99-101, 105-107] Die Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom UICC-Stadium wurde in einer univariaten Analyse untersucht und ergab für die UICC-Stadien I und II geschätzte 2-Jahres-Überlebensraten von 93 %. Für die Stadien III und IV wurden jeweils 2-Jahres-Überlebensraten von 88 % und 84

% ermittelt. Trotz der fehlenden Signifikanz deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium und/oder das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen mit einer entsprechend schlechteren Prognose für das krankheitsfreie Überleben einhergeht. [60, 61, 101] Univariat wurde der Einfluss des Resektionsrandes auf das krankheitsfreie Überleben ermittelt. Für einen Abstand zum Resektionsrand > 5mm ergaben sich geschätzte 2-Jahres-Überlebensraten von 91 %. Abstände zum Resektionsrand < 5 mm wiesen 2-Jahres-Überlebensraten für ein krankheitsfreies Überleben von 86 % auf. Auch in weiteren Studien wurde der Einfluss des Resektionsrandes auf das krankheitsfreie Überleben in uni- und multivariaten Analysen untersucht. Ähnlich wie in unserer Studie konnte der Resektionsrand aufgrund von fehlender statistischer Signifikanz jedoch nicht als Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben ermittelt werden. [64, 105] Insgesamt ist das von uns untersuchte Kollektiv vergleichbar mit der Literatur und die Studie liefert in der Analyse vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle wie relevante vergleichbare Studien.

Die Tumorrezidive wurden durch den Vergleich der Bildgebung zum Zeitpunkt des Rezidivs (CT, MRT, PET-CT) mit den initialen Bestrahlungsplänen der Patienten in Infield-, Outfield- und Marginal- Rezidive eingeteilt. Diese Definition der Rezidive erfolgte anhand der Lage der Haupttumormasse und des mutmaßlichen Ursprungs der Rezidive in Bezug auf das Hochdosiszielvolumen (PTV-Boost). Dieselbe Kategorisierung der Rezidive wählten beispielsweise auch Lee et al. in ihrer 2003 veröffentlichten Studie. [103] Da die Bildgebung der Rezidive zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte und somit Unklarheit über das genaue Wachstum bzw. den Ursprung der Tumoren besteht, birgt dieses Verfahren das Risiko einer Ungenauigkeit bezüglich der Einteilung der Rezidive in ihre entsprechenden Kategorien. In anderen Studien wurden die Rezidive als Infield-Rezidive definiert, wenn mehr als 95 % der Tumormasse des Rezidivs innerhalb des CTV 1, CTV 2 oder CTV 3 lagen. Entsprechend wurden als Marginal-Rezidive Tumoren definiert, bei denen 20 % bis 95 % der Tumormasse innerhalb des CTV 1, CTV 2 oder CTV 3 lagen und als Outfield-Rezidive, wenn

weniger als 20 % des Tumolvolumens innerhalb des CTV 1, CTV 2 oder CTV 3 lagen. [62, 63, 108] Diese Art der Klassifikation birgt jedoch dieselben Unsicherheiten wie die von uns gewählte Kategorisierung der Rezidive. Ebenso verhält es sich mit der Einteilung der Rezidive durch die sogenannte „Point of origin-Methode“, die den Tumorausprung durch ein mathematisches, 3D-geometrisches Modell berechnet und die von einem konzentrischen Tumorwachstum ausgeht. Diese Methode zeichnet sich zwar durch Unabhängigkeit von einem Untersucher und mathematische Präzision aus, setzt jedoch ein definiertes Tumorwachstum voraus, welches sich unter Umständen anders verhält als im Modell angenommen. Um zusätzliche Sicherheit für den Einfluss der applizierten Dosis im Rezidivgebiet zu erhalten, wurde ausserdem abgeschätzt, innerhalb welchen Bereichs einer minimal applizierten Dosis das Rezidiv auftrat (umschliessende Isodose um den Rezidivbereich). Gemäß der von uns gewählten Lageeinteilung der Rezidive in Bezug auf das Hochdosiszielvolumen wurden innerhalb der Gruppe der Rezidive 4 Marginal-Rezidive, 3 Infield-Rezidive und 1 Outfield-Rezidiv identifiziert. Vergleichbare heterogene Ergebnisse bezüglich der Einteilung der Lokalrezidive in Infield-, Marginal- und Outfield-Rezidive lieferte die 2010 veröffentlichte Studie von Turaka et al., welche von 176 Patienten 8 Infield-, 1 Outfield- und 3 Borderline-Rezidive identifizierte, sowie die 2012 veröffentlichte Studie von Geretschläger et. al, in der von 53 untersuchten Patienten 2 Tumoren als Infield-, 2 als Outfield- und 8 weitere als Marginal-Rezidive definiert wurden. [66, 105] Dem gegenüber steht die 2007 veröffentlichte Studie von Yao et al., in welcher von 9 Rezidiven 8 Infield-Rezidive und 1 Outfield-Rezidiv identifiziert wurden, jedoch kein Marginal-Rezidiv. [106] Auch in der 2015 veröffentlichten Studie von Chakraborty et al. wurden von insgesamt 8 Rezidiven 5 Infield- und 3 Outfield-Rezidive identifiziert. Marginal-Rezidive traten auch hier nicht auf. [62] Ebenso wie in der Studie von Murakami et al., die 2016 veröffentlicht wurde und die von insgesamt 22 Rezidiven 10 Infield- Rezidive und 12 Outfield-Rezidive beschreibt. [61] . Wie bereits erwähnt beschreiben Turaka et al. in ihrer 2010 veröffentlichten Studie mit einer Populationsgröße von 176 Patienten 12 Rezidive, von denen 8 Rezidive als Infield-, 3 als Marginal- und eines als Outfield-Rezidiv eingeteilt wurden. Da

im Gegensatz zu unserer Studie hier sowohl Patienten mit adjuvanter, als auch mit primärer Radiochemotherapie untersucht wurden, muss weiterhin differenziert werden, dass unter den adjuvant behandelten Patienten 5 der Infield- und 3 der Marginal-Rezidive auftraten. Bezüglich der adjuvanten Bestrahlungsdosierung erhielten PTV 1 Dosen von 60 Gy – 66 Gy und PTV 2 Dosen bis 54 Gy mit einer Fraktionierung von jeweils 2 Gy. Die Differenzierung zwischen Infield-, Marginal- und Outfield-Rezidiven bezog sich hier auf das PTV 1. [66] Geretschläger et al. untersuchten in der 2012 veröffentlichten Studie ein Kollektiv von lediglich 53 Patienten, die eine zu unserem Kollektiv analog durchgeführte adjuvante Radiochemotherapie erhielten. Anders als in der von uns durchgeführten Studie wurden die Malignome als Infield-Rezidiv bzw. „In-Volume-Rezidiv“ definiert, wenn > 95 % des Tumolvolumens innerhalb des CTV 54, CTV 60-66 oder des CTV 72 lagen. Dementsprechend galten als Marginal-Rezidive Malignome, welche mit einem Tumolvolumen von 20 – 95 % innerhalb des CTV 1-3 lagen und als Outfield-Tumore bzw. Out-Volume-Tumore, wenn < 20 % des Tumorevolumens innerhalb des CTV 1-3 lagen. [105] Yao et al. beschreiben in ihrer 2007 veröffentlichten Studie, die ebenfalls eine geringe Populationsgröße von 55 Patienten umfasst, das Auftreten von 9 Rezidiven, die unter gleichen Behandlungsbedingungen hinsichtlich Strahlungsdosierung und Cisplatin-basierter Chemotherapie wie in dem von uns untersuchten Kollektiv aufgetreten sind. Von diesen 9 lokalen und lokoregionären Rezidiven entstanden 8 Rezidive innerhalb des CTV 1 und CTV 2 und nur eines außerhalb des Hochdosisbereichs. [106] Der Kategorisierung der Rezidive, nach welcher ein Infield-Rezidiv dann vorliegt, wenn 95 % der Tumormasse innerhalb des CTV 1 – 3 liegen bedienten sich weiterhin auch Chakraborty et al. in ihrer 2015 veröffentlichten Studie. In dem untersuchten Studienkollektiv von 75 Patienten kam es zur Ausbildung von insgesamt 8 Rezidiven, von denen 5 Rezidive als Infield- und 3 als Outfield-Rezidive gewertet wurden. Die Bestrahlungsdosierung in PTV 1 – 3 erfolgte analog zu der in unserer Studie beschriebenen Dosisverteilung. Im Gegensatz zu dem Planning Target Volume in unserer Studie, welches eine Erweiterung des klinischen Zielvolumens um 6 mm in alle Raumrichtungen darstellt, wurde das klinische Zielvolumen hier lediglich um 5

mm ausgedehnt. [62] Murakami et al. beschreiben in ihrer 2016 veröffentlichten Studie das Auftreten von 10 Infield- und 12 Outfield-Rezidiven, in einem Patientenkollektiv bestehend aus 72 Patienten. Diese vergleichsweise hohe Rezidivrate kann dadurch erklärt werden, dass es sich bei der gewählten Population ausschließlich um Hochrisiko-Patienten mit knappem oder positivem Resektionsrand, extrakapsulärem Tumorwachstum, multiplen befallenen Lymphknoten und Tumoren mit T4-Stadium handelte. Die Radiochemotherapie erfolgte hier sowohl durch 3D-CRT, als auch durch IMRT. Im Rahmen einer begleitenden Chemotherapie wurden die Substanzen Cisplatin, 5-FU und Cetuximab eingesetzt, wobei ergänzt werden muss, dass 8 Patienten des Kollektivs neoadjuvant behandelt wurden. [61] Ähnlich wie bei der Analyse der Studienpopulation und der lokalen Kontrolle fällt auch hier der Vergleich mit weiteren relevanten Studien schwer, da sich, wie oben beschrieben, die Definitionen von Infield-, Marginal- und Outfield-Tumoren in der Literatur unterscheiden, ebenso wie die einzelnen Studienkollektive im Hinblick auf Populationsgröße, Tumorfaktoren und Behandlungsverfahren. Im Vergleich mit den zitierten Studien fällt auf, dass hier überwiegend Infield-Rezidive beschrieben werden. Dennoch lässt sich bei den unterschiedlichen Definitionen bzw. Einteilungen der Rezidive kein Muster feststellen, bei dem eine der drei Rezidiv-Kategorien (Infield-, Marginal-, Outfield-Rezidive) bevorzugt auftritt. Es besteht somit kein Anhalt für das Vorliegen einer systematischen Verzerrung bei der Auswertung durch eines der unterschiedlichen Kategorisierungssysteme der Rezidive. Eine Überlegenheit eines der unterschiedlichen Verfahren der Einteilung bei der Rezidiv-Analyse konnte folglich nicht nachgewiesen werden. Die Tabellen 10-13 im Anhang liefern einen detaillierten Überblick über die Lokalrezidiv-Analysen weiterer relevanter Studien.

Bei der Analyse der Bestrahlungspläne der Patienten aus dem von uns untersuchten Kollektiv fällt auf, dass, ausgehend von der konventionellen Planung und der klassischen Dosisverschreibung der ICRU, nach welcher 95% bis 100% der verschriebenen Isodose im entsprechenden Zielvolumen erreicht werden sollen, bei allen Rezidiv-Patienten eine formale Bestrahlungsunterdosierung des Hochdosiszielvolumens vorlag. Es besteht

somit in allen Fällen eine Diskrepanz zwischen den klassischen Ansprüchen einer Dosisabdeckung nach der Vorgabe der ICRU, nach der hier formal eine Unterdosierung des Zielvolumens vorliegt, und der EUD, die wiederum eine optimale Dosisauslastung im Zielgewebe beschreibt. Aufgrund dessen analysierten wir die Bestrahlungspläne der Rezidiv-Patienten, die bei optimaler Dosisabdeckung der errechneten EUD nach den Vorgaben der ICRU gleichzeitig unterdosiert waren auf die Lage der Rezidive in Bezug auf das Hochdosiszielvolumen. Weiterhin verglichen wir die EUD im Hochdosiszielvolumen von denjenigen Patienten, die ein Rezidiv entwickelten mit der entsprechenden EUD der rezidivfreien Patienten, um auszuschließen, dass es im Rahmen der Berechnung der EUD durch den Monte-Carlo-Algorithmus zu einer insuffizienten Dosisierung und somit zur Begünstigung einer Rezidiventstehung kommt. Wie bereits erwähnt kam es in allen Fällen der untersuchten Rezidive zu einer formalen Unterdosierung nach den ICRU-Kriterien (die nicht für die IMRT sondern für die 3D-konventionelle Bestrahlungsplanung gilt), während gleichzeitig eine optimale Dosisabdeckung im Hinblick auf die ermittelte EUD vorlag. Nach Analyse der umschließenden Isodose um das Lokalrezidiv Nr. 2 lag hier eine suffiziente Dosisabdeckung vor, sodass eine Unterdosierung im Zielgebiet unwahrscheinlich ist. Die umschließende Isodose um das Lokalrezidiv Nr. 4 hingegen entspricht lediglich einem Anteil von 87 % der verordneten Dosis. Falls sich der Ursprung des Rezidivs außerhalb des Planungszielvolumens befand, lag in diesem Fall eine unzureichende Definition des Hochdosiszielvolumens vor. Sollte der Ursprung des Rezidivs innerhalb des geplanten Zielvolumens entstanden sein, so spricht dies für eine Bestrahlungsunterdosierung im Zielvolumen oder für das Vorliegen eines therapieresistenten Tumors. Da retrospektiv nicht geklärt werden kann, wo der Ursprung des Rezidivs in Bezug auf das Planungszielvolumen lag, wurde der Tumor als Marginal-Rezidiv klassifiziert. Ähnliches gilt für den Fall des Lokalrezidivs Nr. 5, bei dem eine umschließende Isodose um die Ausdehnung des Rezidivs von 4,5 Gy ermittelt wurde, also lediglich 7 % der verordneten 64 Gy. Die das lokoregionäre Rezidiv Nr. 2 umgebende Isodose liegt bei 41,6 Gy, was einem Anteil von 65 % der verordneten Dosis entspricht. Die Entstehung

dieses lokoregionären Rezidivs ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Schonung der Glandula parotidea zurückzuführen. Das Rezidiv wurde als Outfield-Rezidiv kategorisiert.

Angesichts der Diskrepanz zwischen der Dosisabdeckung nach Vorgabe der ICRU aus der klassischen Bestrahlungsplanung und der EUD auf Grundlage des Monte-Carlo-Algorithmus, wurde untersucht, ob es durch die berechnete EUD tatsächlich zu einer suffizienten Dosisabdeckung im Zielgebiet kam, oder ob hier vermehrt Infield-Rezidive auftraten. Von insgesamt 8 ermittelten Rezidiven wurden lediglich 3 Tumoren als Infield-Rezidive klassifiziert, sodass hier kein eindeutiger Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Bestrahlungsunterdosierung identifiziert werden konnte. Weiterhin wurde geprüft, ob eine signifikante Differenz der mittleren EUD 1 zwischen der Gruppe der Rezidiv-Patienten und der Gruppe der rezidivfreien Patienten als potentieller Faktor für eine begünstigte Rezidiventstehung herangezogen werden kann und ob im Falle der EUD1 der Rezidiv-Patienten eine deutliche Abweichung der Werte nach unten verzeichnet werden kann. Die durch die Planungssoftware berechnete EUD 1 weicht bei der Gruppe der Patienten, die ein Rezidiv ausbildeten im Vergleich zu dem entsprechenden Hochdosiszielvolumen im Mittleren um 1,6 Gy nach unten ab (Bereich der Werte: 0,9 Gy bis 2,7 Gy). Die mittlere EUD 1 lag hier bei 62,4 Gy (Bereich der Werte: 59 Gy – 69,1 Gy). Im Vergleich dazu beträgt der Mittelwert der EUD 1 der Patientengruppe, bei der es nicht zur Entstehung von Rezidiven kam, 61,5 Gy (Bereich der Werte: 50,7 – 64,4 Gy). Die mittlere Abweichung der EUD 1 vom geplanten PTV 1 nach unten beträgt in dieser Gruppe 1,7 Gy (Bereich der Werte: 0 – 10,9 Gy). Im direkten Vergleich der EUD 1 der Patientengruppe mit Rezidivausbildung mit der EUD 1 aus der rezidivfreien Patientengruppe zeigte sich keine signifikante Differenz der Werte. Die mittlere EUD 1 der Patientengruppe, die kein Rezidiv ausbildeten war sogar etwas geringer als mittlere EUD der Rezidiv-Patienten. Folglich konnte in diesem Kollektiv keine Assoziation der EUD zur Entstehung von lokalen und lokoregionären Rezidiven nachgewiesen werden. Bei der Analyse von Charakteristika der Rezidive außerhalb von Dosisparametern fällt zum einen auf, dass dem Lokalrezidiv Nr.

6 durch die Dosisaufsättigung kein adjuvantes Konzept im eigentlichen Sinne zugrunde lag. Weiterhin bestand bei dem lokoregionären Rezidiv Nr. 1 mit 78 Tagen eine sehr lange Latenz zwischen Tumorresektion und adjuvanter Therapie. Das lokoregionäre Rezidiv Nr. 2 schien durch Parotisschonung bedingt zu sein und das Rezidiv Nr. 2 zeichnete sich durch ein sehr großes PTV-Volumen mit pT4-Stadium aus. Von den verbliebenen 4 Lokalrezidiven sind 3 in der Mundhöhle lokalisiert, ein aus der Literatur bekannter Risikofaktor. Lediglich für das Lokalrezidiv Nr. 3 lässt sich kein Risikofaktor eruieren. Dies deutet auf eine Relevanz der individuellen Tumorbilogie für das Auftreten von Tumorrezidiven hin.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung wurde der HPV-Status im Rahmen der klinischen Routine nicht stringent für alle Patienten erhoben, sodass dieser nicht ausgewertet werden konnte. Da der HPV-Status bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs mittlerweile jedoch als einer der wichtigsten Prognosefaktoren gilt, ist die Berücksichtigung dieses Parameters bei der Datenauswertung ähnlicher Studien heutzutage unerlässlich. In dem untersuchten Kollektiv von insgesamt 128 Patienten wurde zeitliche Rahmen der Nachuntersuchung von 2 Jahren bei 44 Patienten unterschritten. Das gute Ergebnis der lokalen Tumorkontrolle in unserer Studie muss demnach kritisch analysiert werden und kann durchaus durch das Ausscheiden derjenigen Patienten bedingt sein, welche sich keiner Nachsorgeuntersuchung unterzogen haben und über die keine Informationen eingeholt werden konnten. Unter diesen 44 Patienten hätte es demnach zum Auftreten weiterer Lokalrezidive kommen können, die sich der Analyse entziehen und somit das Ergebnis verfälschen. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Follow-up-Quote von 65,6 % könnte einerseits durch Nachlässigkeit der Patienten bei der Einhaltung der Nachsorgetermine begründet sein. Weiterhin könnte das weitläufige Einzugsgebiet der Radioonkologie Tübingen dazu beitragen, dass die Nachsorgetermine von den Patienten nicht direkt in der Strahlentherapie Tübingen, sondern stattdessen bei einem ortsnahen, niedergelassenen Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde wahrgenommen werden. Da in der Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen insgesamt nur wenig Aufschluss über den Status der zu ermittelnden Patienten

geliefert wurde, könnte hier möglicherweise die Entwicklung eines finanziellen Anreizsystems für die niedergelassenen Fachärzte zur Rückmeldung der von ihnen untersuchten Patienten und deren gesundheitlichen Status die Follow-up-Quote verbessern. Ein weiterer Grund für die niedrige Follow-up-Quote liegt möglicherweise an der fehlenden logistischen Kapazität, nicht zur Nachsorge erschienene Patienten aufzufinden und Informationen zeitnah einzuholen.

Ein Ziel der Arbeit bestand in der Analyse Lagerungssicherheit der Patienten während der Bestrahlung und einer möglichen Einflussnahme dieses Parameters auf die Entstehung lokaler und lokoregionärer Rezidive. Die Lagerungskontrolle wurde hierbei nach dem Protokoll durchgeführt, das bereits im Teil „Material und Methode“ ausführlich beschrieben wurde. Die Messprotokolle der Lagerung waren nicht bei allen Patienten verfügbar, sodass hier eine lückenlose Auswertung nicht möglich war. Angesichts der sehr differenzierten Patientenlagerung nach o.g. Protokoll scheint hier eine Assoziation zu der Entstehung von lokalen und lokoregionären Rezidiven äußerst unwahrscheinlich, kann jedoch aufgrund der fehlenden Dokumentation nicht bewiesen werden. Die lückenlose Dokumentation der Patientenlagerung wäre eine wünschenswerte qualitative Verbesserung der klinischen Arbeit und vor allem im Falle prospektiver Studien mit ähnlicher Thematik unerlässlich. Weitere Faktoren, welche durch die Lagerungskontrolle unzureichend erfasst werden, wie beispielsweise durch die Bestrahlung verursachte Ödembildungen oder Gewebeschrumpfungen, könnten in Zukunft weiterhin durch die bildgesteuerte Lagerungskontrolle eines MR-LINAC-Systems erfasst werden, dessen Installation in der Klinik für Radioonkologie Tübingen geplant ist.

## **5 Zusammenfassung**

Das hier ausgewertete Kollektiv ist bezüglich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar. Die Überlebensanalyse lieferte sehr gute Resultate. Die Unsicherheit der Datenlage durch die 44 Patienten, die den Nachsorgezeitraum von 2 Jahren unterschritten haben, legt jedoch die Vermutung nahe, dass die tatsächlichen Ergebnisse des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle schlechter ausfallen könnten. Eine engmaschige Nachsorge ist für die Qualitätssicherung von großer Bedeutung. Eine genaue Analyse der Patienten, die sich der Nachsorge entziehen wäre zur Entwicklung moderner patientenorientierter Nachsorge sehr hilfreich. Die sehr guten Daten zur lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens sprechen für eine hohe Behandlungsqualität am Interdisziplinären Kopf-Hals-Tumorzentrum des CCC Tübingen-Stuttgart. Die Analyse der EUD-basierten IMRT-Optimierung spricht nicht für eine systematische Unterdosierung. Bezüglich der Lokalisation der aufgetretenen Rezidive (Infield, Outfield, Marginal) lässt sich weder ein eindeutiges Profil identifizieren, noch besteht eine evidente Assoziation der Rezidivlokalisierung zur Bestrahlungsdosierung oder zu anderen Parametern. Dies liegt unter Umständen an der geringen Anzahl an Patienten und / oder an der bestehenden Unsicherheit bei der Einteilung der Tumore in Infield-, Outfield- und Marginal-Rezidive. Dennoch gehört die präzise Auswertung der Rezidivlokalisierung in Korrelation zur Dosisverteilung zur Qualitätssicherung.

## **6 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Daniel Zips durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Daniel Zips und durch Thomas Schoenle in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Stefan Welz (Oberarzt der Radioonkologie an der Universitätsklinik Tübingen).

Die gesamte Datenauswertung wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Stefan Welz von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Stefan Welz durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.11.2018

## 7 Abbildungsverzeichnis

<a href="#"><u>Abbildung 1: Bestrahlungsmaske eines Patienten aus der radioonkologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen (1)</u></a> .....	16
<a href="#"><u>Abbildung 2: Bestrahlungsmaske eines Patienten aus der radioonkologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen (2)</u></a> .....	16
<a href="#"><u>Abbildung 3: Überblick über die Zusammensetzung der Studienpopulation</u></a> .....	22
<a href="#"><u>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm: geschätztes Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=128)</u></a> .....	29
<a href="#"><u>Abbildung 5: Kaplan-Meier-Diagramm: Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben</u></a> .....	30
<a href="#"><u>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Diagramm: Einfluss des Tumor-Gradings auf das Gesamtüberleben</u></a> .....	31
<a href="#"><u>Abbildung 7: Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben</u></a> .....	32
<a href="#"><u>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Diagramm: krankheitsfreies Überleben des Gesamtkollektivs bei einer mittleren Nachsorge von 2 Jahren</u></a> .....	33
<a href="#"><u>Abbildung 9: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom UICC-Stadium</u></a> .....	34
<a href="#"><u>Abbildung 10: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes</u></a> .....	35
<a href="#"><u>Abbildung 11: Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens vom Status des Resektionsrandes</u></a> .....	36
<a href="#"><u>Abbildung 12: Abhängigkeit der lokalen Kontrolle vom T-Status (TNM-Klassifikation)</u></a> .....	37
<a href="#"><u>Abbildung 13: Einfluss des Resektionsrandes auf die lokale Kontrolle</u></a> .....	38
<a href="#"><u>Abbildung 14: CT Lokalrezidiv 1 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	40
<a href="#"><u>Abbildung 15: CT Lokalrezidiv 2 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	41
<a href="#"><u>Abbildung 16: CT Lokalrezidiv 3 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	42
<a href="#"><u>Abbildung 17: MRT Lokalrezidiv 4 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	43
<a href="#"><u>Abbildung 18: CT Lokalrezidiv 5 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	44
<a href="#"><u>Abbildung 19: CT Lokalrezidiv 6 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	45
<a href="#"><u>Abbildung 20: CT lokoregionäres Rezidiv 1 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	46
<a href="#"><u>Abbildung 21: PET-CT lokoregionäres Rezidiv 2 und applizierte Dosisverteilung</u></a> .....	47

## 8 Tabellenverzeichnis

<a href="#">Tabelle 1: Stadiengruppierung der Karzinome</a> .....	2
<a href="#">Tabelle 2: Definition der einzelnen Überlebensparameter</a> .....	19
<a href="#">Tabelle 3: Überblick patientenspezifischer Parameter</a> .....	24
<a href="#">Tabelle 4: Überblick tumorspezifischer Parameter</a> .....	25
<a href="#">Tabelle 5: Überblick behandlungsspezifischer Parameter</a> .....	26
<a href="#">Tabelle 6: Primärtumor (Lokalrezidiv 1)</a> .....	40
<a href="#">Tabelle 7: Rezidiv (Lokalrezidiv 1)</a> .....	40
<a href="#">Tabelle 8: Primärtumor (Lokalrezidiv 2)</a> .....	41
<a href="#">Tabelle 9: Rezidiv (Lokalrezidiv 2)</a> .....	41
<a href="#">Tabelle 10: Primärtumor (Lokalrezidiv 3)</a> .....	42
<a href="#">Tabelle 11: Rezidiv (Lokalrezidiv 3)</a> .....	42
<a href="#">Tabelle 12: Primärtumor (Lokalrezidiv 4)</a> .....	43
<a href="#">Tabelle 13: Rezidiv (Lokalrezidiv 4)</a> .....	43
<a href="#">Tabelle 14: Primärtumor (Lokalrezidiv 5)</a> .....	44
<a href="#">Tabelle 15: Rezidiv (Lokalrezidiv 5)</a> .....	44
<a href="#">Tabelle 16: Primärtumor (Lokalrezidiv 6)</a> .....	45
<a href="#">Tabelle 17: Rezidiv (Lokalrezidiv 6)</a> .....	45
<a href="#">Tabelle 18: Primärtumor (lokoregionäres Rezidiv 1)</a> .....	46
<a href="#">Tabelle 19: Rezidiv (lokoregionäres Rezidiv 1)</a> .....	46
<a href="#">Tabelle 20: Primärtumor (lokoregionäres Rezidiv 2)</a> .....	47
<a href="#">Tabelle 21: Rezidiv (lokoregionäres Rezidiv 2)</a> .....	47
<a href="#">Tabelle 22: Übersicht über die Analyse der Rezidive</a> .....	48

## 9 Anhangsverzeichnis

<a href="#">Anhang 1: Überlebensdaten ähnlicher Studien im Vergleich</a> .....	66
<a href="#">Anhang 2: Analyse lokoregionärer und lokaler Rezidive ähnlicher Studien im Vergleich</a> .....	69

## 10 Anhang

Anhang 1: Überlebensdaten ähnlicher Studien im Vergleich

Literatur	Lokalisation	N Pat. gesamt	Art der	LC	DFS	OS	Median Follow-up (Jahre)	CTx (N Pat.)
Eisbruch et al. 2003	OP, HP,L,OC	133	73 Pat. aIMRT 60 Pat. dIMRT	84% aIMRT 81% dIMRT	75%	77%	2,6	-
Lee et al. 2003	OP,HP,L,OC, NC,PaSi,NP, Thyroid, Trachea	150	43 Pat. aIMRT 107 Pat. dIMRT	83% aIMRT 97% dIMRT	-	83% aIMRT 86% dIMRT	1,4 aIMRT 2 dIMRT	15 aIMRT 92 dIMRT
Chao et al. 2003	OP	74	43 Pat. aIMRT 31 Pat. dIMRT	87%	81%	87%	2,5	17
Yao et al. 2007	OC	55	49 Pat. aIMRT 5 Pat. dIMRT 1 Pat. neoadj. IMRT	82% LRRFS 85% LRFS	89% (DMFS)	68%	2	6
Gomez et al. 2008	OC	35	aIMRT	84%	85%	85%	2	10

Literatur	Lokalisation	N Pat. gesamt	Art der Therapie	LC	DFS	OS	Median Follow-up (Jahre)	CTx (N Pat.)
Chen et al. 2010	OP,HP,L,OC	130	78 Pat. 3D-CRT (adjuvant) 52 Patienten IMRT (adjuvant)	70% 3D-CRT 73% IMRT	66% 3D-CRT 70% IMRT	69% 3D-CRT 72% IMRT	3	-
Chen et al. 2012	OC	114	42 Pat. 3D-CRT (adjuvant) 72 Patienten IMRT (adjuvant)	54% 3D-CRT 76% IMRT	48% 3D-CRT 70% IMRT	51% 3D-CRT 69% IMRT	5,8	47
Turaka et al. 2010	OP,HP,L,OC,N C,PaSi,NP	(176 ges.) 95 kurativ	28 Pat. aIMRT 67 Pat. dIMRT	79% aIMRT+CTx 97% dIMRT+CTx 93% dIMRT	-	76% aIMRT+CTx 76% dIMRT+CTx 87% dIMRT	1,7	54
Setton et al. 2010	OC,OP	442	30 Pat. aIMRT 412 Pat. dIMRT	95%	88% (DMFS)	85%	3	404
Moon et al. 2010	OP,HP,L,OC	51	51 Pat. aIMRT	85%	75%	71%	2	-
Collan et al. 2011	OC,OP	102	102 Pat. aIMRT	92%	90%	84%	4,5	39
Shakam et al. 2011	OP,HP,L,OC,N P,CUP	125	79 Pat. aIMRT 45 Pat. dIMRT	82%	-	59%	2	54
Studer et al. 2006	OP,HP,L,OC,C UP,PaSi	71	71 Pat. aIMRT	95%	90%	83%	2	59
Studer et al. 2007	OC	58	28 Pat. aIMRT 30 Pat. dIMRT	92% aIMRT 43% dIMRT	87% aIMRT (DMFS) 40% dIMRT	83% aIMRT	2	40

Literatur	Lokalisation	N Pat. gesamt	Art der Therapie	LC	DFS	OS	Median Follow-up (Jahre)	CTx (N Pat.)
Studer et al. 2012	OC	160	116 Pat. aIMRT: Post-OP R0-R1:  Post-OP makrosk. Tumor vorhanden: 44 Pat. dIMRT:	80%  35% 37%	86% (DMFS)  60% (DMFS) 86 (DMFS)	79%  30% 37%	4	108:  78 aIMRT  30 dIMRT
Daly et al. 2006	OP, HP,L,OC,CU P	69	23 Pat. aIMRT 46 Pat. dIMRT	87% aIMRT 92% dIMRT	-	87% aIMRT 74% dIMRT	2	-
Daly et al. 2011	OC	37	30 Pat. aIMRT 7 Pat. dIMRT	67% aIMRT 60% dIMRT	81% aIMRT 71% dIMRT	60% aIMRT 57% dIMRT	3	25
Geretschläger et al. 2012	OC	53	53 Pat. aIMRT	79%	90% (DMFS)	73%	2	29
Chakraborty et al. 2015	OC	75	75 Pat. aIMRT	89%	82%	81%	2	7
Murakami et al. 2016	OP,HP,L,OC	72	72 Pat. aIMRT	66%	53%	66%	1,6	-
Lohaus et al. 2014	OP,HP,OC	221	221 Pat. aIMRT	90%	85%	83%	2	221
<b>Aktuelle Studie</b>	<b>OP,HP,L,OC</b>	<b>128</b>	<b>128 Pat. aIMRT</b>	<b>97%</b>	<b>87%</b>	<b>79%</b>	<b>2</b>	<b>46%</b>

Anhang 2: Analyse lokoregionärer und lokaler Rezidive ähnlicher Studien im Vergleich

Author	Jahr	Medianer Beobachtungszeitraum (Jahre)	Anzahl Rezidive	Lokalrezidive	Lokoregionäre Rezidive	Lokale + Lokoregionäre Rezidive	T4	N+	Begleitende CTx	Infield	Marginal	Outfield	Latenz bis Auftreten Rezidiv (Monate)	Lokale Kontrolle
Eisbruch et al.	2003	2,6	12 (21%)	3	7	2	-	-	-	10	2	-	27	84% aIMRT 81% dIMRT
Lee et al.	2003	1,4 aIMRT 2 dIMRT	11	3 dIMRT	7 aIMRT 1 dIMRT	-	50	100	107	11	-	-	-	83% aIMRT 97% dIMRT
Chao et al.	2003	2,5	10	-	10	-	19	62	3 aIMRT 17 dIMRT	-	-	-	-	95% aIMRT 78% dIMRT
Yao et al.	2007	2	9	4	2	3	25	38	6	8	-	1	4,1	82% LRRFS 85% LC
Gomez et al.	2008	2,3	6	4	2	-	11	22	10	6	-	-	6,1	84%
Chen et al.	2010	3	13 aIMRT 20 3D-CRT (adjuvant)	-	13 aIMRT	-	14 aIMRT	44 aIMRT	53 aIMRT	9 aIMRT	4 aIMRT	-	16 aIMRT	73% aIMRT 70% 3D-CRT (adjuvant)
Chen et al.	2012	5,8	16 aIMRT 17 3D-CRT (adjuvant)	11 aIMRT 9 3D-CRT (adjuvant)	4 aIMRT 7 3D-CRT (adjuvant)	-	33	80	47	15 aIMRT 16 3D-CRT (adjuvant)	-	1 aIMRT 1 3D-CRT (adjuvant)	-	76% aIMRT 54% 3D-CRT (adjuvant)
Turaka et al.	2010	1,7	12	8	3	1	15	59	54	8	3	1	19	79% aIMRT+CTx
Setton et al.	2010	3	46	23	23	-	61	401	404	-	-	-	9	95%
Moon et al.	2010	2	6	1	4	1	8	31	-	5	-	1	10,6	85%
Collan et al.	2011	4,5	8	3	1	4	AJCC St. IV =64	AJCCSt. IV =64	39	7	-	1	7	92%
Shakam et al.	2011	2	11 aIMRT 7 dIMRT	6 aIMRT 5 dIMRT	3 aIMRT 2 dIMRT	2	AJCC St. III-IV =92	AJCC St. III-IV =92	54	6	9	3	30,5	82%

Author	Jahr	Medianer Beobachtungszeitraum (Jahre)	Anzahl Rezidive	Lokalrezidive	Loko-regionäre Rezidive	Lokale + Lokoregionäre Rezidive	T4	N+	Begleitende CTx	Infield	Marginal	Outfield	Latenz bis Auftreten Rezidiv (Monate)	Lokale Kontrolle
Studer et al.	2006	2	6	3	3	-	12	56	59	5	1	-	17,6	95%
Studer et al.	2012	4	53	28	7	19	50	83	78 aIMRT 30 dIMRT	-	-	-	-	116 Pat. aIMRT: Post-OP R0- R1: 80% Post-OP makrosk. Tumor vorhanden: 35% 44 Pat. dIMRT: 37%
Daly et al.	2006	2	3 aIMRT 4 dIMRT	1 aIMRT 2 dIMRT	2 aIMRT 2 dIMRT	-	13	56	51	-	-	-	-	87% aIMRT 92% dIMRT
Daly et al.	2011	3	11 aIMRT 2 dIMRT	7 aMRT 2 dIMRT	4 aIMRT	1 aIMRT	9	23	25	5 aIMRT	2 aIMRT	2 aIMRT	8,1	67% aIMRT 60% dIMRT

Author	Jahr	Medianer Beobachtungszeitraum (Jahre)	Anzahl Rezidive	Lokalrezidive	Lokoregionäre Rezidive	Lokale + Lokoregionäre Rezidive	T4	N+	Begleitende CTx	Infield	Marginal	Outfield	Latenz bis Auftreten Rezidiv (Monate)	Lokale Kontrolle
Geretschläger et al.	2012	2	12	3	3	6	15	33	29	2	8	2	-	79%
Lohaus et al.	2014	2	21	-	-	21	180	-	221	21	-	-	-	90%
Chakraborty et al.	2015	2	8	1	7	-	52 Pat. AJCC St. IV	52 Pat. AJCC St. IV	-	5	-	3	6,5	89%
Murakami et al.	2016	1,7	22	3	19	-	12	51	-	10	-	12	-	66%
<b>Aktuelle Studie</b>	<b>2018</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>12,1</b>	<b>97%</b>

## 11 Literaturverzeichnis

1. Crozier, E. and B.D. Sumer, *Head and neck cancer*. Med Clin North Am, 2010. **94**(5): p. 1031-46.
2. Lambert, R., et al., *Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(8): p. 633-41.
3. Caley, A., et al., *Multicentric human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2013.
4. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland, Mundhöhle und Rachen C00-14*. 2013.
5. Wittekind, C. and B. Oberschmid, *TNM-Klassifikation Maligner Tumoren*. Vol. 31. 2010. 333-338.
6. Leemans, C.R., B.J. Braakhuis, and R.H. Brakenhoff, *The molecular biology of head and neck cancer*. Nat Rev Cancer, 2011. **11**(1): p. 9-22.
7. Sant, M., et al., *EUROCare-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary*. Eur J Cancer, 2009. **45**(6): p. 931-91.
8. DeSantis, C.E., et al., *Cancer treatment and survivorship statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(4): p. 252-71.
9. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
10. Howlader N, N.A., Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). , *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute*. SEER Cancer Statistics, April 2013.
11. Pericot, J., et al., *Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. J Craniomaxillofac Surg, 2000. **28**(1): p. 49-55.
12. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland, Kehlkopf C-32*. 2013.
13. Rudat, V., et al., *Definitive Radiotherapy versus Postoperative Radiotherapy of Patients with Oro- and Hypopharyngeal Cancer: Impact of Prognostic Factors*. J Oncol, 2012. **2012**: p. 391917.
14. Zafereo, M.E., *Evaluation and staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: limitations despite technological breakthroughs*. Otolaryngol Clin North Am, 2013. **46**(4): p. 599-613.
15. Dietz, A., M. Knödler, and F. Lordick, *Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren*. Der Onkologe, 2014. **20**(2): p. 144-151.
16. Kwok, P., et al., *Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer*. Head Neck, 2010. **32**(11): p. 1479-84.
17. Jesse, R.H. and G.H. Fletcher, *Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 1977. **39**(2 Suppl): p. 868-72.
18. Bartelink, H., et al., *The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection*. Cancer, 1983. **52**(6): p. 1008-13.
19. Peters, L.J., et al., *Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **26**(1): p. 3-11.
20. Lundahl, R.E., et al., *Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(3): p. 529-34.
21. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
22. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
23. Bachaud, J.M., et al., *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 999-1004.

24. Bernier, J., 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): p. 843-50.
25. Loree, T.R. and E.W. Strong, *Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma*. *Am J Surg*, 1990. **160**(4): p. 410-4.
26. Hicks, W.L., Jr., et al., *Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review*. *Head Neck*, 1997. **19**(5): p. 400-5.
27. Parsons, J.T., et al., *An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **39**(1): p. 137-48.
28. McMahon, J., et al., *Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2003. **41**(4): p. 224-31.
29. O'Brien, C.J., et al., *Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003. **32**(5): p. 492-7.
30. Sutton, D.N., et al., *The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003. **32**(1): p. 30-4.
31. Kovacs, A.F., *Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004. **33**(5): p. 447-53.
32. Bailey, J.S., R.H. Blanchaert, Jr., and R.A. Ord, *Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001. **59**(9): p. 1007-10; discussion 1011.
33. Steiner W, A.P., *Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract - with special emphasis on cancer surgery*. Georg Thieme, New York, 2000.
34. Spiro, J.D., et al., *Critical assessment of supraomohyoid neck dissection*. *Am J Surg*, 1988. **156**(4): p. 286-9.
35. Shah, J.P., F.C. Candela, and A.K. Poddar, *The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity*. *Cancer*, 1990. **66**(1): p. 109-13.
36. Spiro, R.H., et al., *Supraomohyoid neck dissection*. *Am J Surg*, 1996. **172**(6): p. 650-3.
37. Byers, R.M., et al., *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?* *Head Neck*, 1998. **20**(2): p. 138-44.
38. Coatesworth, A.P. and K. MacLennan, *Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically NO neck*. *Head Neck*, 2002. **24**(3): p. 258-61.
39. Smith, G.I., et al., *Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2004. **42**(6): p. 494-500.
40. Fakih, A.R., et al., *Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue*. *Am J Surg*, 1989. **158**(4): p. 309-13.
41. Ho, C.M., et al., *Treatment of neck nodes in oral cancer*. *Surg Oncol*, 1992. **1**(1): p. 73-8.
42. McGuirt, W.F., Jr., et al., *Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995. **121**(3): p. 278-82.
43. D'Cruz, A.K., et al., *Elective neck dissection for the management of the NO neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial*. *Head Neck*, 2009. **31**(5): p. 618-24.
44. Maghami, E., S.A. Koyfman, and J. Weiss, *Personalizing Postoperative Treatment of Head and Neck Cancers*. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2018(38): p. 515-522.
45. Ho, A.S., et al., *Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(31): p. 3601-3609.
46. Divi, V., et al., *Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(32): p. 3892-3897.
47. Potters, L., et al., *How one defines intensity-modulated radiation therapy*. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 2003. **56**(3): p. 609-610.

48. Chau, R.M.C., et al., *Dosimetric Comparison Between 2-Dimensional Radiation Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in Treatment of Advanced T-Stage Nasopharyngeal Carcinoma: To Treat Less or More in the Planning Organ-At-Risk Volume of the Brainstem and Spinal Cord*. Medical Dosimetry, 2007. **32**(4): p. 263-270.
49. Bhide, S.A., et al., *Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers*. The British Journal of Radiology, 2012. **85**(1013): p. 487-494.
50. Eisbruch, A., et al., *Salivary Gland Sparing and Improved Target Irradiation by Conformal and Intensity Modulated Irradiation of Head and Neck Cancer*. World Journal of Surgery, 2003. **27**(7): p. 832-837.
51. Webb, S., *The physical basis of IMRT and inverse planning*. The British Journal of Radiology, 2003. **76**(910): p. 678-689.
52. Physik, D.D.G.f.R.e.V.D.G.f.m., *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*. 2005.
53. Chao, K.S.C., et al., *Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques*. Radiotherapy and Oncology, 2001. **61**(3): p. 275-280.
54. Schoenfeld, G.O., et al., *Patterns of Failure and Toxicity after Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics, 2008. **71**(2): p. 377-385.
55. Daly, M.E., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Oropharyngeal Cancer: Clinical Outcomes and Patterns of Failure*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics, 2010. **76**(5): p. 1339-1346.
56. Peng, G., et al., *A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma*. Radiotherapy and Oncology, 2012. **104**(3): p. 286-293.
57. Harari, P.M., *Beware the Swing and a Miss: Baseball Precautions for Conformal Radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics, 2008. **70**(3): p. 657-659.
58. Lee, W.R., *Technology Assessment: Vigilance Required*. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics, 2008. **70**(3): p. 652-653.
59. Mendenhall, W.M. and A.A. Mancuso, *Radiotherapy for Head and Neck Cancer—Is the “Next Level” Down?* International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics, 2009. **73**(3): p. 645-646.
60. Setton, J., et al., *Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. 291-8.
61. Murakami, N., et al., *Patterns of recurrence after selective postoperative radiation therapy for patients with head and neck squamous cell carcinoma*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 192.
62. Chakraborty, S., et al., *Locoregional recurrences after post-operative volumetric modulated arc radiotherapy (VMAT) in oral cavity cancers in a resource constrained setting: experience and lessons learned*. The British Journal of Radiology, 2015. **88**(1048): p. 20140795.
63. Chen, A.M., et al., *Misses and near-misses after postoperative radiation therapy for head and neck cancer: Comparison of IMRT and non-IMRT techniques in the CT-simulation era*. Head Neck, 2010. **32**(11): p. 1452-9.
64. Moon, S.H., et al., *Outcomes of postoperative simultaneous modulated accelerated radiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(1): p. 140-9.
65. Shakam, A., et al., *Dose-volume analysis of locoregional recurrences in head and neck IMRT, as determined by deformable registration: a prospective multi-institutional trial*. Radiother Oncol, 2011. **99**(2): p. 101-7.

66. Turaka, A., et al., *Increased recurrences using intensity-modulated radiation therapy in the postoperative setting*. Am J Clin Oncol, 2010. **33**(6): p. 599-603.
67. Studer, G., et al., *Follow up after IMRT in oral cavity cancer: update*. Radiation Oncology (London, England), 2012. **7**: p. 84-84.
68. Niemierko, A., *Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose*. Medical Physics, 1997. **24**(1): p. 103-110.
69. Prakash B. Chougule, M.D., Steve Suk, B.S., Quyen D. Chu, B.S., Louis Leone, M.D., Peter T. Nigri, M.D., Roberf McRae, M.D., Mary Lekas, M.D., Anthony Bavone, M.D., Dinesh Bhaf, M.D., and Joseph Bellino, M.D. , *Cisplatin as a Radiation Sensitizer in the Treatment of Advanced Head and NeckCancers Cancer*, 1994. **74**.
70. Wheate, N.J., et al., *The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials*. Dalton Transactions, 2010. **39**(35): p. 8113-8127.
71. Peters, G.J., et al., *Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2002. **1587**(2-3): p. 194-205.
72. Elstein, K.H., et al., *Nucleoside-Mediated Mitigation of 5-Fluorouracil-Induced Toxicity in Synchronized Murine Erythroleukemic Cells*. Toxicology and Applied Pharmacology, 1997. **146**(1): p. 29-39.
73. Miyaguchi, M., J. Olofsson, and H.B. Hellquist, *Expression of epidermal growth factor receptor in glottic carcinoma and its relation to recurrence after radiotherapy*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1991. **16**(5): p. 466-9.
74. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. **354**.
75. Lassen, P., et al., *Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Clin Oncol, 2009. **27**(12): p. 1992-8.
76. Fakhry, C., et al., *Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(4): p. 261-9.
77. Licitra, L., et al., *High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5630-6.
78. Petrelli, F., E. Sarti, and S. Barni, *Predictive value of human papillomavirus in oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: An updated systematic review and meta-analysis of 30 trials*. Head Neck, 2014. **36**(5): p. 750-9.
79. Rieckmann, T., et al., *HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity*. Radiotherapy and Oncology. **107**(2): p. 242-246.
80. Ang, K.K., et al., *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(1): p. 24-35.
81. Pardo-Reoyo, S., J.L. Roig-Lopez, and E.S. Yang, *Potential biomarkers for radiosensitivity in head and neck cancers*. Annals of Translational Medicine, 2016. **4**(24): p. 524.
82. Busch, C.J., et al., *Similar cisplatin sensitivity of HPV-positive and -negative HNSCC cell lines*. Oncotarget, 2016. **7**(24): p. 35832-35842.
83. Amini, A., et al., *Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base*. Oral Oncol, 2016. **56**: p. 1-7.
84. Kharytaniuk, N., et al., *Association of Extracapsular Spread With Survival According to Human Papillomavirus Status in Oropharynx Squamous Cell Carcinoma and Carcinoma of Unknown Primary Site*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **142**(7): p. 683-690.
85. Cohen, E.E., et al., *Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10): p. 1980-7.
86. Marur, S. and A.A. Forastiere, *Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(4): p. 489-501.

87. Licitra, L. and E. Felip, *Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 4**: p. 121-2.
88. Lohaus, F., et al., *HPV16 DNA status is a strong prognosticator of loco-regional control after postoperative radiochemotherapy of locally advanced oropharyngeal carcinoma: results from a multicentre explorative study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG)*. Radiother Oncol, 2014. **113**(3): p. 317-23.
89. Lavaf, A., et al., *Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer, 2008. **112**(3): p. 535-43.
90. Snow, G.B., et al., *Prognostic factors of neck node metastasis*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1982. **7**(3): p. 185-92.
91. Looser, K.G., J.P. Shah, and E.W. Strong, *The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas*. Head Neck Surg, 1978. **1**(2): p. 107-11.
92. Chen, T.Y., L.J. Emrich, and D.L. Driscoll, *The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(6): p. 833-7.
93. Hinni, M.L., et al., *Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review*. Head Neck, 2013. **35**(9): p. 1362-70.
94. Fietkau, R., et al., *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(18\_suppl): p. 5507-5507.
95. Eisbruch, A., et al., *Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **59**(1): p. 28-42.
96. Schmidt, S., et al., *Development and Validation of a Gene Signature for Patients with Head and Neck Carcinomas Treated by Postoperative Radio(chemo)therapy*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(6): p. 1364-1374.
97. Society, A.C., *Cancer Facts and Figures 2012*. American Cancer Society, 2012.
98. Robert-Koch-Institut, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016.
99. Studer, G., et al., *Postoperative IMRT in head and neck cancer*. Radiation Oncology (London, England), 2006. **1**: p. 40-40.
100. Studer, G., U.M. Luetolf, and C. Glanzmann, *Locoregional failure analysis in head-and-neck cancer patients treated with IMRT*. Strahlenther Onkol, 2007. **183**(8): p. 417-23; discussion 424-5.
101. Collan, J., et al., *Patterns of relapse following surgery and postoperative intensity modulated radiotherapy for oral and oropharyngeal cancer*. Acta Oncologica, 2011. **50**(7): p. 1119-1125.
102. Daly, M.E., et al., *Intensity-modulated radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure and predictors of local control*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(5): p. 1412-22.
103. Lee, N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(1): p. 49-60.
104. Chen, P.-Y., et al., *Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Oral Oncology, 2012. **48**(8): p. 747-752.
105. Geretschläger, A., et al., *Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma*. Radiation Oncology (London, England), 2012. **7**: p. 175-175.
106. Yao, M., et al., *The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy-the university of iowa experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(5): p. 1332-41.

107. Gomez, D.R., et al., *Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(4): p. 1096-103.
108. Dawson, L.A., et al., *Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer*. International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics, 2000. **46**(5): p. 1117-1126.