

Aus der
Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

**Lokoregionäre Rezidivmuster von Kopf-Hals-
Plattenepithelkarzinomen nach definitiver
intensitätsmodulierter Radiochemotherapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Villing, Matthias Lorenz

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips
2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Flatz

Tag der Disputation: 19.05.2022

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Das Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom.....	1
I.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
I.1.2	Anatomie, Histologie und zervikaler Lymphabflussweg.....	2
I.1.3	Klinik und Diagnostik	2
I.2	Therapie.....	3
I.2.1	Definitive Radio-(chemo-)therapie	5
I.2.2	Vergleich konventionelle und intensitätsmodulierte Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.....	5
I.2.3	Planung nach Monte-Carlo-Algorithmus	6
I.2.4	Simultane Systemtherapie.....	7
I.3	Prognose und Rezidivrisiko.....	7
I.4	Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	9
I.4.1	Zielsetzung	9
I.4.2	Fragestellungen.....	10
II	Material und Methoden	11
II.1	Ein- und Ausschlusskriterien	11
II.2	Datenrecherche.....	12
II.3	Diagnostik und Therapie	12
II.4	Bestrahlungsplanung.....	13
II.5	Therapiebegleitende Betreuung und Nachsorge.....	15
II.6	Datenauswertung	15

II.7	Rezidivanalyse	17
II.8	Statistische Auswertung	18
II.8.1	Ereignisdefinition	18
II.8.2	Angewandte statistische Verfahren	19
III	Ergebnisse	20
III.1	Selektion des Patientenkollektivs	20
III.2	Follow-up	21
III.3	Partialremission	22
III.4	Fernmetastasierung	22
III.5	Bildgebende Primärdiagnostik	22
III.6	Patientencharakteristika	22
III.7	Primärtumorcharakteristika	23
III.8	Therapiecharakteristika	25
III.9	Gesamtüberleben	26
III.10	Todesursachen	26
III.11	Krankheitsfreies Überleben	27
III.12	Lokoregionäre Kontrolle	28
III.13	Lokale Kontrolle	29
III.14	Univariate Analyse	30
III.14.1	Einfluss der Variablen auf das Gesamtüberleben	30
III.14.1.1	Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das Gesamtüberleben	31
III.14.1.2	Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Gesamtüberleben	32
III.14.1.3	Einfluss der akuten radiogenen Toxizität nach RTOG auf das Gesamtüberleben	32
III.14.1.4	Einfluss des <i>node-picking</i> auf das Gesamtüberleben	33

III.14.2	Einfluss der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben	34
III.14.2.1	Einfluss des Geschlechtes auf das krankheitsfreie Überleben	36
III.14.2.2	Einfluss des Alters bei Primärdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben	36
III.14.2.3	Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das krankheitsfreie Überleben	37
III.14.2.4	Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das krankheitsfreie Überleben	38
III.14.2.5	Einfluss des PTV 1 auf das krankheitsfreie Überleben.....	39
III.14.2.6	Einfluss der akuten radiogenen Toxizität nach RTOG auf das krankheitsfreie Überleben	40
III.14.3	Einfluss der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle	41
III.14.3.1	Einfluss der Tumorcharakteristika auf die lokoregionäre Kontrolle	42
III.14.3.2	Einfluss der Therapieparameter auf die lokoregionäre Kontrolle	46
III.14.4	Einfluss der Variablen auf die lokale Kontrolle	49
III.14.4.1	Einfluss der Tumorcharakteristika auf die lokale Kontrolle ...	50
III.14.4.2	Einfluss der Therapieparameter auf die lokale Kontrolle	52
III.15	Multivariate Analyse	54
III.16	Analyse der lokoregionären Rezidive.....	56
III.16.1	Anteil Rezidive am Patientenkollektiv	56
III.16.2	Verteilung der Rezidive	57
III.16.3	Häufigkeitsverteilung der Primärtumorlokalisation der rezidierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome.....	57
III.16.4	Häufigkeitsverteilung des <i>node-picking</i> der rezidierten Primärtumoren	58

III.16.5	Erfasste Volumina und Dosen durch die Rezidivtumoren.....	58
III.16.5.1	PTV <i>Boost</i> -Erfassung.....	59
III.16.5.2	Isodosenerfassung	59
III.16.5.3	Rezidiv-umschließende Absolutdosis	60
III.17	Verlauf nach Rezidivdiagnose/Salvage-Therapie	60
IV	Diskussion	61
V	Zusammenfassung	78
VI	Literaturverzeichnis	80
VII	Erklärung zum Eigenanteil	86
VIII	Anhang.....	87
IX	Danksagung	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Stadiengruppierung der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome nach der <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> (UICC) 2009 [22]	3
Tabelle 2. Bildgebende Primärdiagnostik	22
Tabelle 3. Patientencharakteristika	23
Tabelle 4. Primärtumorcharakteristika	23
Tabelle 5. Therapiecharakteristika	25
Tabelle 6. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben	30
Tabelle 7. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben.....	35
Tabelle 8. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle.....	42
Tabelle 9. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokale Kontrolle	49
Tabelle 10. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben	55
Tabelle 11. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben.....	55
Tabelle 12. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle.....	55
Tabelle 13. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokale Kontrolle	56
Tabelle 14. Häufigkeitsverteilung der Primärtumorlokalisation der rezidierten Tumoren und Anteil dieser an der korrespondierenden Primärtumorlokalisation des gesamten Patientenkollektivs	58
Tabelle 15. Häufigkeitsverteilung PTV <i>Boost</i> -Erfassung und Isodosen- erfassung sowie rezidiv-umschließende Absolutdosis und Gesamt-EUD	59
Tabelle 16. Verlauf nach Rezidivdiagnose	60
Tabelle 17. TNM-Stadien der acht gut differenzierten Tumoren des Patientenkollektivs	68

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Flussdiagramm zur Selektion des Patientenkollektivs aus allen Kopf-Hals-Tumorpatienten	20
Abb. 2. Flussdiagramm zur 2-Jahres-Nachsorge des Patientenkollektivs	21
Abb. 3. Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Primärtumorstadien nach der <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> (UICC) 2009	24
Abb. 4. Gesamtüberleben des Patientenkollektivs	26
Abb. 5. Krankheitsfreies Überleben des Patientenkollektivs	27
Abb. 6. Lokoregionäre Kontrolle des Patientenkollektivs	28
Abb. 7. Lokale Kontrolle des Patientenkollektivs	29
Abb. 8. Einfluss des Hb-Wertes vor Therapiebeginn auf das Gesamtüberleben	31
Abb. 9. Einfluss der Primärtumorlokalisierung auf das Gesamtüberleben	32
Abb. 10. Einfluss der Akuttoxizität auf das Gesamtüberleben	33
Abb. 11. Einfluss des <i>node-picking</i> auf das Gesamtüberleben	34
Abb. 12. Einfluss des Geschlechtes auf das krankheitsfreie Überleben	36
Abb. 13. Einfluss des Alters bei Primärdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben	37
Abb. 14. Einfluss des Hb-Wertes vor Therapiebeginn auf das krankheitsfreie Überleben	38
Abb. 15. Einfluss der Primärtumorlokalisierung auf das krankheitsfreie Überleben	39
Abb. 16. Einfluss des <i>Planning Target Volume</i> PTV 1 auf das krankheitsfreie Überleben	40
Abb. 17. Einfluss der Akuttoxizität auf das krankheitsfreie Überleben	41
Abb. 18. Einfluss der Primärtumorlokalisierung auf die lokoregionäre Kontrolle	43
Abb. 19. Einfluss des T-Stadiums (TNM) auf die lokoregionäre Kontrolle	44
Abb. 20. Einfluss des Tumorstadiums nach der <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> (UICC) 2009 auf die lokoregionäre Kontrolle	45
Abb. 21. Einfluss des histopathologischen <i>Grading</i> (G) auf die lokoregionäre Kontrolle	46

Abb. 22. Einfluss des <i>Planning Target Volume</i> PTV 1 auf die lokoregionäre Kontrolle.....	47
Abb. 23. Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokoregionäre Kontrolle.....	48
Abb. 24. Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokale Kontrolle.....	50
Abb. 25. Einfluss des T-Stadiums (TNM) auf die lokale Kontrolle	51
Abb. 26. Einfluss des histopathologischen <i>Grading</i> (G) auf die lokale Kontrolle	52
Abb. 27. Einfluss des <i>Planning Target Volume</i> PTV 1 auf die lokale Kontrolle	53
Abb. 28. Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle.....	54
Abb. 29. Prozentualer Anteil der Rezidive am Patientenkollektiv	56
Abb. 30. Prozentuale Verteilung der Rezidive	57

Abkürzungsverzeichnis

2D-/3D-CRT	Zwei-/dreidimensionale konformale Radiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DKTK	Deutsches Konsortium für transnationale Krebsforschung
EUD	Equivalent Uniform Dose
FDG-PET/CT	Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
G	Histopathologisches Grading
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray (Maßeinheit für Energiedosis)
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
mm	Millimeter
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planning Target Volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SOP	Standard Operating Procedure
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

I Einleitung

I.1 Das Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom

I.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit erkranken jährlich über 700.000 Menschen neu an malignen Tumoren der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx. Sie machten 2018 einen Anteil von fast vier Prozent an allen Krebserkrankungen aus und fordern mehr als 350.000 Menschenleben pro Jahr [1]. Allein in Deutschland erkrankten 2016 nach den jüngsten Schätzungen des Robert Koch-Institutes 9.720 Männer und 4.180 Frauen neu an Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx mit 4.070 bzw. 1.387 Sterbefällen. Die Anzahl der bundesweit im gleichen Jahr neu diagnostizierten Larynxkarzinome lag bei 3.130 unter der männlichen Bevölkerung und bei 510 unter der weiblichen Bevölkerung mit 1.247 bzw. 227 Sterbefällen [2]. Männer erkranken in Deutschland an Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren drei Jahre früher als Frauen. Bei Karzinomen des Larynx verhält es sich andersherum: Frauen erkranken mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren zwei Jahre früher als Männer [2]. Weltweit erkrankt das männliche Geschlecht an allen vier Tumorlokalisationen deutlich häufiger als das weibliche. Die größte Differenz ist beim Larynxkarzinom zu sehen: Fast 90 % aller Larynxkarzinome betreffen die männliche Bevölkerung [1]. Diese auffälligen Unterschiede in der geschlechtsabhängigen Häufigkeitsverteilung und das relativ hohe mittlere Erkrankungsalter sind vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass 80-90 % der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome mit den zwei lange bekannten Hauptrisikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus assoziiert sind [3-6]. Während die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen und der Zunge bei relativ jungen Menschen hauptsächlich in den USA und in Europa seit den 1970er Jahren zunimmt, weisen Plattenepithelkarzinome des Pharynx und der Mundhöhle wie auch des Larynx in anderen Regionen konstante oder abnehmende Inzidenzraten auf. Parallel dazu hat der Anteil der auf humane Papillomaviren (HPV) positiv getesteten Tonsillenkzinome zugenommen [7-9]. Es wurde folglich nachgewiesen, dass eine HPV-Infektion mit der Entstehung von

Oropharynxkarzinomen assoziiert ist und heutzutage einen weiteren Hauptrisikofaktor für dieses Karzinom darstellt [10]. Trotz der Dominanz dieser drei Risikofaktoren ist die Entstehung des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms multifaktorieller Genese. Eine genetische Disposition sowie eine schlechte Mundhygiene und mechanische Irritationen können für die Entstehung verantwortlich sein [2, 11]. Auch ein niedriger sozioökonomischer Status geht mit einer höheren Prävalenz des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms einher [12].

I.1.2 Anatomie, Histologie und zervikaler Lymphabflussweg

Im Kopf-Hals-Bereich kommt eine enorme Vielfalt von malignen Prozessen vor. Trotzdem sind ungefähr 95 % der Kopf-Hals-Tumoren histologisch Plattenepithelkarzinome [13]. In der vorliegenden Arbeit werden nur Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes betrachtet, der seinerseits aus den folgenden vier anatomischen Regionen besteht: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx [14]. Eines der bedeutendsten Malignitätskriterien von Kopf-Hals-Tumoren ist die lymphogene Metastasierung [15]. Der Lymphabfluss des oberen Aerodigestivtraktes erfolgt entlang relativ konstanter und vorhersehbarer Lymphknotengruppen. Die regionären Lymphknoten von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen stellen die Halslymphknoten dar [16, 17].

I.1.3 Klinik und Diagnostik

Bei der Erstdiagnose sind die meisten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome in lokal fortgeschrittenen Stadien [18]. Ein rasches Erkennen der vielfältigen Symptome und klinischen Befunde ist daher umso wichtiger für eine frühzeitige Diagnose. Besonders Hypopharynxkarzinome können lange symptomlos bleiben und werden in einigen Fällen erst nach dem Entdecken einer Halslymphknotenmetastase verdächtigt [19]. Für die weitere tumordiagnostische Abklärung haben sich folgende Untersuchungsmethoden bewährt: Röntgenaufnahme des Thorax, Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) von Kopf und Hals, Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET/CT), Panendoskopie mit bimanueller Palpation und Biopsie des Tumors und des Nachbargewebes in

Vollnarkose, Barium-Breischluckuntersuchung sowie Labor mit großem Blutbild. Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome metastasieren vorzugsweise in die Lungen, gefolgt von den mediastinalen Lymphknoten, der Leber und den Knochen. Zum Ausschluss eines synchron vorliegenden Bronchialkarzinoms oder von bereits vorhandenen Fernmetastasen wird bei der Erstuntersuchung routinemäßig ein CT Hals-Thorax-Abdomen durchgeführt. Das CT Kopf-Hals und/oder das MRT Kopf-Hals sind die zwei gebräuchlichsten modernen bildgebenden Verfahren, wobei das FDG-PET/CT immer wichtiger wird. Letzteres eignet sich besonders gut zum Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie zur Beurteilung des Therapieansprechens und zum Nachweis von persistierendem oder rezidiertem Tumorgewebe [19-21]. Eine genaue klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik ermöglichen die klinische Einteilung aller Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome nach der TNM-Klassifikation. Die Gruppierung der Tumorerkrankung anhand der TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien veranschaulicht Tabelle 1 [22]. Ein exaktes *Staging* des Tumors ist Voraussetzung für die Wahl der adäquaten Therapie [19].

Tabelle 1. Stadiengruppierung der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) 2009 [22]

Tis = Tumor in situ, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, M = Fernmetastasen

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

I.2 Therapie

In den letzten Jahren entwickelten sich die Strategien in der Behandlung der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome relevant. Statt radikalchirurgischer Eingriffe

setzte man auf multimodale Therapien. Die Hauptsäulen der lokoregionären Therapie des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms sind seit langem die Chirurgie und/oder die Radiotherapie [21]. Einer der Fortschritte war die Einführung der simultanen Radiochemotherapie. Diese verbesserte signifikant die radiotherapeutischen Ergebnisse und ermöglicht den Erhalt von Organen sowie eine Verbesserung der Überlebensrate [23, 24]. Die primär eingeschlagene Therapie spielt eine entscheidende Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf von Kopf-Hals-Tumorpatienten. Für kurativ behandelbare Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome stellen die Resektion und die Radiochemotherapie konkurrierende Verfahren mit weitgehend gleichwertigen Behandlungsergebnissen hinsichtlich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens dar [25]. Für die Wahl des optimalen Verfahrens sind neben dem Tumorstadium folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Resektabilität: Falls eine R+ Situation (Residualtumor) relevant wahrscheinlich ist, sollte keine Resektion erfolgen.
- Funktionalität: Falls funktionell schlechte Ergebnisse nach der Resektion zu erwarten sind (z. B. Glossektomie oder Laryngektomie), sollte die Resektion nicht die Methode der ersten Wahl sein.
- Toxizitätsrisiko: Bei Knocheninfiltration oder Lokalisation im Bereich der vorderen Mundhöhle besteht bei der Radiotherapie ein erhöhtes Risiko für Spätfolgen; hier ist meist die Resektion die Methode der ersten Wahl.
- Zielvolumen: Bei unklarer Tumorausdehnung und/oder unklarem Lymphknotenstatus bietet die Resektion die Möglichkeit der histologischen Abklärung.
- Gesamtkonzept: Je wahrscheinlicher die Notwendigkeit einer adjuvanten Radio-(chemo-)therapie ist, desto eher besteht die Indikation zur definitiven Radio-(chemo-)therapie; je weniger wahrscheinlich eine adjuvante Radio-(chemo-)therapie ist, desto eher besteht die Indikation zur primären Resektion.
- Patientenpräferenz: Der Patient muss über die alternativen Therapieoptionen mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen informiert werden.

Im Falle einer inkurablen Situation, z. B. bei vorliegender Fernmetastasierung, wird die Indikation zur palliativen Strahlentherapie oder Systemtherapie gestellt.

I.2.1 Definitive Radio-(chemo-)therapie

Die definitive Radio-(chemo-)therapie, d. h. die radikale Radiotherapie ohne simultane oder mit simultaner Chemotherapie, stellt den heutigen Behandlungsstandard von inoperablen und somit meist lokoregionär fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen dar [26]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Kopf-Hals-Region anatomisch besonders komplex ist und das Risiko für strahlentherapeutisch bedingte Toxizitäten wegen der Nähe zu Risikoorganen sehr hoch ist. Konventionelle Therapien wie die zwei- oder dreidimensionale konformale Radiotherapie (2D-/3D-CRT) können ernsthafte und permanente Nebenwirkungen verzeichnen, wodurch sich letztendlich die Lebensqualität der Patienten verschlechtert [27-30]. Die Einführung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) war diesbezüglich ein bedeutender technischer Meilenstein. Sie ist inzwischen ein häufig angewandtes Bestrahlungsverfahren bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen [31]. Am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) sowie an vielen anderen Standorten in Deutschland wurde sie im Jahre 2005 etabliert.

I.2.2 Vergleich konventionelle und intensitätsmodulierte Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

Die IMRT ermöglicht als Hochpräzisionsstrahlentherapie dank ihrer sehr konformalen Dosisverteilung mit steilen Dosisgradienten eine präzise Erfassung des Tumorgebietes und der befallenen Lymphknoten mit gleichzeitiger Schonung des umliegenden tumorfreien Gewebes. Die schädlichen Nebenwirkungen der konventionellen Radiotherapie werden dadurch deutlich reduziert [32, 33]. Gupta et al. haben erstmalig in einer randomisierten kontrollierten Studie die 3D-CRT und die IMRT gegenübergestellt. Sie konnten zeigen, dass die IMRT eine geringere akute Speicheldrüsentoxizität zur Folge hat. Die bekannten Nebenwirkungen Xerostomie und Gewebefibrose waren in ihrem Schweregrad im Vergleich zur 3D-CRT signifikant reduziert. Außerdem konnte die langfristige Wiederherstellung der Speicheldrüsenfunktion nach

IMRT, ohne Einbußen für die lokoregionäre Kontrolle oder das Gesamtüberleben nach drei Jahren, belegt werden [34]. Insbesondere die Schonung der Glandula parotidea durch die IMRT verringert deutlich das Auftreten von Xerostomie und führt folglich zu einer verbesserten Lebensqualität im Vergleich zur konformalen Radiotherapie [32]. Viele weitere prospektive Studien konnten die oben genannten Vorteile der IMRT ohne Gefährdung der lokoregionären Kontrolle gegenüber der konventionellen Radiotherapie nachweisen [35-38]. Allerdings stellte sich bald die Frage, ob diese moderne Technik eine Bestrahlungsunterdosierung im Tumorgebiet zur Folge hat und somit möglicherweise mehr Rezidive im umliegenden Gewebe, besonders in der Region um die Glandula parotidea und auf der Hautoberfläche, entstehen können. So beschrieben die im Jahre 2008 veröffentlichten *Editorials* von Lee und Harari, die Studie von Cannon und Lee sowie ein Jahr später Mendenhall und Mancuso die Gefahr, dass die Reduktion der Normalgewebisdosis bei Anwendung der IMRT mit dem Risiko einer Bestrahlungsunterdosierung im Tumorgebiet verbunden sein kann. Eine unzureichende Dosis im Zieltumorgewebe würde die Entwicklung von lokoregionären Rezidiven begünstigen [39-42]. Chao et al. analysierten bereits im Jahre 2003 lokoregionäre Rezidivmuster von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach definitiver und adjuvanter IMRT in einer der ersten Studien zu dieser Fragestellung [43]. Diverse Studien beschäftigten sich seither mit der Häufigkeit der Entstehung von Lokalrezidiven von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen und deren Lage in Bezug auf die konturierten Zielvolumina nach definitiver IMRT (siehe Anhang 2).

I.2.3 Planung nach Monte-Carlo-Algorithmus

Die Planung der IMRT basiert speziell am UKT auf der Verwendung eines Monte-Carlo-Rechenalgorithmus. Dieser Algorithmus berechnet durch Verschreibung einer *Equivalent Uniform Dose* (EUD) die genaue mittlere Dosis in Gray (Gy) im Zielvolumen. Das EUD-Konzept wurde erstmals eingeführt von Niemierko, der die EUD als biologische Äquivalenzdosis definierte, die sowohl bei der homogenen als auch bei der inhomogenen

Applikation gleich viele Tumorzellen zerstört. Es geht davon aus, dass zwei beliebige Dosisverteilungen als äquivalent gelten, wenn sie das gleiche Ausmaß an zerstörten Zellen bewirken [44]. Einbezogen in die EUD sind die für die IMRT typische inhomogene Dosisverteilung sowie Über- und Unterdosierungen, was sie einerseits zum Ausgleich höherer Strahlenbelastungen und somit zu einer besseren Schonung von kritischen Strukturen, andererseits zur Reduktion von Unterdosierungen im Tumorgebiet befähigt [45].

I.2.4 Simultane Systemtherapie

Eine simultane Radiochemotherapie wird in fortgeschrittenen Tumorstadien, d. h. ab T3 oder N+ (TNM), indiziert. Möglich ist die Anwendung einer platinbasierten Chemotherapie, wobei 5-Fluorouracil (5-FU) / Mitomycin C (MMC) und Cetuximab prinzipiell auch zum Einsatz kommen. Pignon et al. haben im Jahre 2000 erste Metaanalysen zur Untersuchung des Einflusses der zur lokoregionären Therapie zusätzlich eingesetzten Chemotherapie bei nicht-metastasierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Hierbei zeigten sie einen geringen signifikanten Vorteil durch die zusätzliche Chemotherapie auf das Überleben [46]. Im Jahre 2009 wurde nachgewiesen, dass die simultane Chemotherapie einen ausgeprägten Vorteil bzgl. der lokoregionären Kontrolle aufweist [26]. Der Profit einer zusätzlichen Chemotherapie gilt für alle Lokalisationen der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome [47].

I.3 Prognose und Rezidivrisiko

Kopf-Hals-Tumorpatienten haben generell ein hohes Risiko, an einem Therapieversagen zu sterben. Die *EUROCORE-4*-Analysen stellen vergleichend die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit einem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom mit Erstdiagnose in den Jahren 1995-1999 in Europa dar. Hier beträgt das relative 5-Jahres-Überleben von allen berücksichtigten Patienten (49.569 Fälle) nur 42 % [48]. Das 5-Jahres-Überleben für alle Tumorstadien auf Basis der aktuelleren *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER)-Daten des *National Cancer Institute* beträgt ca. 60 %,

was zeigt, dass die Prognose statistisch gesehen besser wird [9]. Wichtige Prognosefaktoren von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen sind der Allgemeinzustand und der Hämoglobin (Hb)-Wert des Patienten, das T- und N-Stadium (TNM), die Lokalisation, das histopathologische *Grading* (G), ein extrakapsuläres Wachstum und eine Perineuralscheideninvasion des Primärtumors sowie molekulare Marker wie der *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGF-R) und der p16-Status bei HPV-positiven Karzinomen. Patienten mit Hypopharynxkarzinom haben das schlechteste *Outcome*. Eine der zentralen Ursachen für die schlechte Prognose der Kopf-Hals-Tumoren ist das Auftreten von Rezidiven nach adäquater Behandlung der Primärtumoren [19]. Ein Tumorrezidiv bezeichnet im Allgemeinen das „*Wiederauftreten eines histologisch gleichartigen Tumors am gleichen Ort oder im gleichen Organ nach vorausgegangener radikaler Behandlung*“ [49]. Dabei muss zwischen lokalem und regionärem Rezidiv unterschieden werden. Das lokale Rezidiv beschreibt ein Rezidiv am Ursprungsort des Primärtumors, das regionäre den Rückfall der Erkrankung in den Halslymphknoten. Die genaue Pathobiologie von lokoregionären Rezidiven konnte bisher nicht endgültig geklärt werden. Mindestens 50 % der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom entwickeln im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Fernmetastase, die meisten davon werden innerhalb der ersten zwei Jahre nach der initialen Behandlung entdeckt [19]. In der im Jahre 2016 publizierte multizentrischen, retrospektiven Studie des deutschen Konsortiums für transnationale Krebsforschung (DKTK), die sich mit der Untersuchung von Biomarkern von lokal weit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach definitiver Radiochemotherapie beschäftigt und an der sich auch die Universität Tübingen beteiligte, wird eine 2-Jahres-lokoregionäre Kontrolle von 62,6 %, d. h. ein Rückfall von knapp 40 % innerhalb von zwei Jahren, sowie eine 2-Jahres-Fernmetastasenrate von knapp 20 % beschrieben [50]. Typisch für Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome ist das gehäufte Vorkommen von malignen Zweittumoren im gesamten Aerodigestivtrakt. Insgesamt treten bei ungefähr 15 % aller Kopf-Hals-Tumorpatienten innerhalb von fünf Jahren nach dem Beginn einer alleinigen

Radiotherapie Zweitkarzinome auf, die unabhängig vom Primärtumor entstehen. Diese Patienten weisen konsekutiv eine geringere Überlebenszeit auf als Patienten, die keine Zweittumoren entwickeln [51].

I.4 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

I.4.1 Zielsetzung

Die Motivation zur Durchführung der vorliegenden Arbeit waren die in der Literatur bisher spärlichen Daten zur Rezidivanalyse bei modernen Bestrahlungstechniken von Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere zu Rezidivmustern nach definitiver IMRT in Korrelation mit den Bestrahlungsparametern.

Die Etablierung der IMRT zur Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zeichnete sich in den letzten 15 Jahren durch eine reduzierte Toxizität ohne Gefährdung der lokoregionären Tumorkontrolle aus und hat sich somit gegenüber der konventionellen Bestrahlung bewährt [35-38]. Die im Vergleich zur 3D-CRT angewandte geringere Normalgewebisdosis und die verbesserte Dosiskonformität bergen jedoch die Gefahr der Unterdosierung und des Verfehlens von malignem Tumorgewebe [39-42]. Charakteristisch für die Planung der IMRT ist das präzise und komplexe Vorgehen bei der Konturierung von Zielvolumina und angrenzenden Risikoorganen, woraus eine inhomogene Dosisverteilung resultiert. Eine inhomogene Dosisverteilung wiederum kann die vermehrte Entstehung von lokoregionären Rezidiven zur Folge haben. An dieser Ausgangssituation knüpft die vorliegende Arbeit an.

Sie beschäftigt sich primär mit der Analyse von lokoregionären Rezidivmustern von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach definitiver IMRT mit simultaner Chemotherapie. Der Fokus liegt dabei auf der Feststellung der Rezidivhäufigkeit sowie der Lokalisation der Rezidive und deren Korrelation zu den konturierten Zielvolumina sowie zur Dosisverteilung. Die Ursache des Therapieversagens und folglich der Rezidiventstehung wird ersichtlich aus der Rezidivlokalisierung in Bezug zu den konturierten Bestrahlungsparametern. So deutet ein Rezidiv innerhalb des Hochdosiszielvolumens auf eine

Strahlenresistenz hin, während ein Rezidiv marginal im oder außerhalb des Hochdosiszielvolumens auf ein geographisches Verfehlen schließen lässt [52]. Die vorliegend betrachteten Behandlungsergebnisse sollen insbesondere durch den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen von an anderen radioonkologischen Zentren durchgeführten Studien Aufschluss über die korrekte Planung und Durchführung der Bestrahlung sowie über Verbesserungsmöglichkeiten geben. Das Besondere an der IMRT in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen ist deren Planung nach dem Monte-Carlo-Algorithmus, wodurch noch höhere Ansprüche an die Konturierung des Zielvolumens entstehen. Die Berücksichtigung der EUD-basierten Verschreibung des Zielvolumens kennzeichnet die hier vorliegende Analyse im Vergleich zu ähnlichen bereits durchgeführten Studien zu dieser Thematik. Insgesamt soll die vorliegende Arbeit vor allem durch die umfangreiche Überlebenszeitanalyse des monozentrischen Patientenkollektivs der Evaluation des in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen angewandten definitiven radiochemotherapeutischen Konzeptes für Kopf-Hals-Tumorpatienten dienen und einen Beitrag zur klinischen Qualitätssicherung leisten.

I.4.2 Fragestellungen

- 1) Erzielt die durchgeführte Analyse mit dem am UKT angewandten Standardtherapieschema mit internationalen Studien vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die üblichen onkologischen Endpunkte?
- 2) In welchem Bereich treten hinsichtlich der konturierten Zielvolumina lokoregionäre Rezidive nach IMRT auf und welche Einflussfaktoren spielen eine Rolle?
- 3) Ist die verschriebene Dosis im Zielvolumen ausreichend gewählt?
- 4) Gelingt es durch die zentrumspezifische EUD-basierte IMRT nach dem Monte-Carlo-Algorithmus, eine geringere Rezidivrate zu erreichen oder treten die Rezidive an anderen Lokalisationen im Vergleich zu anderen Planungsverfahren auf?

II Material und Methoden

II.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Auswertung wurden retrospektiv Daten aller Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx sowie mit Mehretagenkarzinomen dieser Regionen erfasst, bei denen eine definitive kurativ intendierte IMRT mit simultaner Chemotherapie im Zeitraum von Januar 2008 bis März 2012 in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen nach dem Monte-Carlo-Algorithmus zur IMRT-Bestrahlungsplanung durchgeführt wurde. Hierfür wurden zunächst aus einer abteilungsinternen Liste aller in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen behandelten Kopf-Hals-Tumorpatienten diejenigen selektiert, die diese Kriterien erfüllten. Nachfolgend wurden im klinischen Informationssystem (SAP) die verschiedenen Parameter einschließlich des elektronisch archivierten externen Befundes recherchiert und anonymisiert in das Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel zur Bearbeitung und anschließenden Auswertung eingegeben.

Ausschlusskriterien:

- Vorherige Radiotherapie oder Radiochemotherapie
- Patienten, die vor der Therapie einem Eingriff unterzogen wurden, der über eine Diagnosesicherung hinausgeht und einen Einfluss auf den Tumorstatus hat oder bei Erwartung, dass sich durch den Eingriff die Rezidivhäufigkeit oder die Rezidivlokalisierung durch Veränderung des Lymphabflusses ändert (z. B. Defektdeckung mit Lappen, modifizierte radikale *Neck Dissection*, *Neck Dissection* mehrerer Level)
- Patienten mit einer chirurgischen Operation in unmittelbarem Zusammenhang mit der Radiochemotherapie
- Patienten mit laserchirurgischer Kehlkopfteilresektion
- andere Histologie als das Plattenepithelkarzinom (u. a. Adenokarzinom, Schmincke-Tumor)
- *Cancer of unknown primary* (CUP-Syndrom)

- Patienten mit einem malignen Zweittumor parallel zur Primärtumordiagnose
- Fernmetastasierung (M1) zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors
- Palliative Therapie
- Alleinige Radiotherapie (ohne Chemotherapie)
- Behandlungsabbruch bzw. Umstellung auf palliatives Konzept aufgrund von Tumorprogression oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes

II.2 Datenrecherche

Die Nachsorge aus den SAP-Akten des UKT wurde bis zum Stichtag 31. August 2015 überprüft. In den Fällen, bei denen die Nachsorge am UKT nur bis zum 31. Dezember 2014 erfolgte, wurden bei vorhandener patientenseitiger Einverständniserklärung zur Datenweitergabe die Patienten, mitbehandelnde Ärzte bzw. Angehörige kontaktiert. Dabei wurden folgende Informationen per Fax und/oder telefonisch abgefragt: aktueller Zustand des Patienten, Datum der letzten Untersuchung, Toxizität nach der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), Vorliegen eines Rezidivs, weitere Therapie, Todesdatum und Todesursache. Zur Komplettierung der Daten wurde am 31. Mai 2017 das klinische Krebsregister des Tumorzentrums CCC Tübingen-Stuttgart kontaktiert (Datenerfassungsende). Bei vier Patienten war das Todesdatum nicht auf den Tag/Monat genau bekannt. In diesen Fällen wurde der mittlere Wert (Monatsmitte/Jahresmitte) als Todesdatum in die Tabelle aufgenommen. Patienten gelten als *lost to follow-up*, wenn sie die 2-Jahres-Nachsorge nicht erfüllt haben und weder ein lokoregionäres Rezidiv hatten, noch verstorben sind.

Nach Empfehlung der Ethik-Kommission vom 08. September 2015 ist bei retrospektiven Studien eine Beratung bei Verwendung anonymisierter Daten aus SAP nicht notwendig.

II.3 Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik und Therapie erfolgte entsprechend der *Standard Operating Procedure* (SOP) der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen sowie den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz:

- Klinische Untersuchung mit Anamnese, Inspektion und Palpation des Kopf-Hals-Bereichs
- Panendoskopie mit Probenentnahme zur histologischen Sicherung
- Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung und zur Frage nach Fernmetastasen (kontrastmittelverstärktes CT oder MRT; bei einigen Patienten zusätzlich FDG-PET/CT)
- Evaluation des Zahnstatus (Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie), ggf. Sanierung und/oder Anfertigung einer Fluoridierungsschiene
- Bei Tracheotomie: Trachealkanüle
- Bei bestehender oder zu erwartender höhergradiger Dysphagie oder bei Aspiration/Aspirationsgefahr: prophylaktische perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)
- Abklärung Chemotherapiefähigkeit: Labor (Hb-Wert-Bestimmung), Kreatinin-Clearance, Tonschwellenaudiometrie, Elektrokardiogramm
- Tumorboardbeschluss

II.4 Bestrahlungsplanung

Die Therapie wurde baldmöglichst nach der Indikationsstellung begonnen. Der Abstand zur etwaigen Zahnsanierung sollte fünf bis zehn Tage nicht unterschreiten. Das Planungs-CT erfolgte mit Zahnschiene, ggf. Trachealkanüle und in Rückenlage. Zur Immobilisation wurde im Planungs-CT in Bestrahlungsposition (Rückenlage, Arme am Körper) eine die Schultern umfassende thermoplastische Maske individuell angefertigt. Das Becken wurde bei Bedarf unterpolstert. Das Planungs-CT erfolgte ohne Kontrastmittel in Spiraltechnik. Die errechnete Schichtdicke betrug 3 Millimeter (mm). Der im CT erfasste Körperbereich erstreckte sich kranial mit der Maskenhalterung (gesamter Schädel) und nach kaudal bis mindestens zum Aortenbogen sowie bei subglottischer Tumorausdehnung bis zur Trachealbifurkation.

In jeder entsprechenden CT-Schicht wurden dann im OTP/Masterplansystem die Zielvolumina und die relevanten Normalgewebe segmentiert. In der Regel

wurden folgende Zielvolumina entsprechend der Empfehlung der *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) generiert:

- 1) das sogenannte *Gross Tumor Volume* (GTV) mit sämtlichen makroskopischen Tumormanifestationen
- 2) das sogenannte *Clinical Target Volume* (CTV) mit der empirisch bestimmten mikroskopischen Tumorausdehnung
 - a) im Hochrisikobereich angrenzend an das GTV und metastatisch befallene Lymphknoten
 - b) im intermediären Risikobereich (sogenannter adjuvanter Bereich) mit relevantem Befallsrisiko

Aus den Zielvolumina (GTV, CTV) wurde durch isotrope 3D-Expansion um 5-7 mm das jeweilige sogenannte *Planning Target Volume* (PTV) automatisch generiert. Die Bestrahlung wurde mit einer Gesamtdosis von 70/72 Gy im PTV 1 (für makroskopischen Tumor), 60 Gy im PTV 2 (subklinisch) und 54 Gy im PTV 3 (adjuvant) in 35 Fraktionen appliziert. Das PTV *Boost* beschreibt das jeweilige PTV mit zusätzlicher Dosisaufsättigung. Folgende Risikoorgane wurden im Planungs-CT segmentiert: Myelon, Hirnstamm, Cerebrum, Mandibula, Mundhöhle, Larynx, Glandulae parotidaeae, Plexus brachiales, Ösophagusphinkter, Trachea sowie, in Abhängigkeit vom Zielvolumen, auch Chiasma, Sehnerven, Augen, Innenohren, Glandulae submandibulares, Kiefergelenk und Musculi constrictores pharyngis.

Die Planung der IMRT erfolgte mit dem an der Universität Tübingen entwickelten Programm Hyperion, welches zur Dosiskalkulation auf einen Monte-Carlo-Rechenalgorithmus zurückgreift und basierend auf der EUD biologische Zielfunktionen berücksichtigt. Die *step-and-shoot* IMRT erfolgte mit sechs Megavolt Photonen an Elektronenlinearbeschleunigern (Elekta AB, Schweden) mit Lagerungskontrolle durch die Kilovolt-Kegelstrahl-CT.

II.5 Therapiebegleitende Betreuung und Nachsorge

Bei der Betreuung der Patienten während der Therapie wurden folgende Aspekte besonders berücksichtigt:

- Erhebung der Akuttoxizitäten nach den Kriterien der RTOG mittels klinikinternem Toxizitätsbogen
- Arztgespräch mindestens einmal pro Woche; supportive Therapie bei Problemen der oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
- Schmerz- und Mukosistherapie
- Laborkontrollen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und von der Chemotherapie
- Lagerungskontrollen während der Bestrahlung mit Kegelstrahl-CT (täglich für die ersten fünf Fraktionen, dann lageadaptiert)

Eine Schnittbildgebung (CT/MRT je nach prätherapeutischer Bildgebung) erfolgte sechs Wochen nach Therapieende zur Prüfung der Möglichkeit der Resektion residueller Lymphknotenmetastasen bei initialem Befall. Die Nachsorge fand anschließend alle sechs Wochen im Wechsel zwischen niedergelassenem Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) und der interdisziplinären Sprechstunde statt. Eine Schnittbildgebung sollte alle drei bis sechs Monate erfolgen. Nach zwei Jahren wurde das Kontrollintervall auf sechs Monate ausgedehnt. Nach fünf Jahren ohne Rezidiv wurde eine jährliche Kontrolle empfohlen.

II.6 Datenauswertung

Zur Auswertung der Daten wurden folgende Parameter in Microsoft Excel eingegeben:

Diagnostikspezifische Parameter:

- CT, MRT, PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie)

Patientenspezifische Parameter:

- Geschlecht
- Alter bei Primärdiagnose
- Nebendiagnosen

- Prätherapeutischer Karnofsky-Index
- Prätherapeutischer *Body-Mass-Index* (BMI)
- Prätherapeutischer Hb-Wert (Normwerte für Frauen: 12-16 Gramm pro Deziliter; Normwerte für Männer: 14-18 Gramm pro Deziliter)
- PEG während der Therapie

Tumorspezifische Parameter:

- Primärtumorlokalisierung: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Mehretagentumor
- *Staging* nach der TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) der siebten Auflage von 2009
- *Grading* (UICC 2009), kein *Grading*

Therapiespezifische Parameter:

- Dauer der Radiotherapie
- Dosisfraktionierung: Dosis PTV 1/2/3, jeweils mit Sicherheitssaum (in der Regel plus 6 mm); EUD 1 *Boost*, EUD 2/3 (Gesamt-EUD = EUD 1 *Boost* + EUD 2)
- Bestrahlungsvolumen: PTV 1/2/3
- Art der Chemotherapie: 5-FU/MMC, Cisplatin *weekly*, Cisplatin/5-FU, andere Schemata
- Erhaltene Dosis der Chemotherapie in Prozent der geplanten Dosis
- *Node-picking* (bei Komplettremission des Primärtumors residuelle(r) Lymphknoten, die/der maximal drei Monate posttherapeutisch exzidiert wurde(n)): Malignität und Lokalisation der/des Lymphknoten(s)

Bei einer Bestrahlungsplanänderung wurden die Parameter des Plans mit dem mehrheitlichen Anteil an der gesamten Bestrahlung gewählt.

Rezidivspezifische Parameter:

- Rezidiv ja/nein: Ein Rezidiv ist definiert als das Wiederauftreten des radiochemotherapierten Primärtumors nach dessen Komplettremission

oder als Progress des radiochemotherapierten Primärtumors nach dessen Partialremission. Das Rezidiv wurde wenn möglich histologisch gesichert, falls dies nicht der Fall war, war die Bildgebung ausreichend zur Definition eines Rezidivs.

- Partialremission des Primärtumors
- Rezidivlokalisierung: Lokal, Lymphknoten, Fernmetastasen; Lokal + Lymphknoten; Lokal + Fernmetastasen; Lymphknoten + Fernmetastasen; alle (Lokalrezidiv = Rezidiv an der Primärtumorlokalisierung, Lymphknotenrezidiv/ regionäres Rezidiv = Rezidiv in den Halslymphknoten, Fernmetastase = Metastase in einem Organ außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs)
- Erstes Ereignis bei mehreren Lokalisationen, gleichzeitiges Auftreten
- Histologische Sicherung, wenn möglich
- Therapie nach Rezidiv: Strahlentherapie, Chemotherapie, Radiochemotherapie, Operation; Operation + Radiochemotherapie; Operation + Chemotherapie; keine/ *best supportive care*

Endpunkte:

- Grad der akuten radiogenen Toxizität nach RTOG während der Therapie
- Todesursache: Tumorbedingt oder andere Ursache
- Remissionsstatus: Kontrolle (klinisch oder bildgebend) des Primärtumors
- 2-Jahres-Nachsorge: Verlaufskontrolle (*Follow-up*) für mindestens zwei Jahre

II.7 Rezidivanalyse

Die Analyse der lokoregionären Rezidive erfolgte deskriptiv durch den Vergleich zwischen dem ursprünglichen Bestrahlungsplan im Planungs-CT und dem CT des lokoregionären Rezidivs. Dabei wurde die Lokalisation der lokoregionären Rezidive mit den Bestrahlungsparametern korreliert. Es wurden folgende Kriterien überprüft:

- 1) Liegt das Rezidiv im PTV *Boost*? PTV *Boost* erfasst: Rezidiv lag im *Boost*-Volumen ja/nein/marginal; visuelle Analyse der Überlappung von Zielvolumen und Rezidiv
- 2) Liegt das Rezidiv innerhalb der 95 %-Isodose? Dosiserfassung: Die 95 %-Isodose umfasste die Rezidivlokalisierung ja/nein
- 3) Umschließende Isodose des Rezidivs und daraus Bestimmung der Absolutdosis; die Absolutdosis wurde errechnet aus der umschließenden Isodose in Prozent vom eingesetzten PTV (70/72)

Bei marginal im PTV *Boost* liegenden Rezidiven wurde zusätzlich die Lagerungskontrolle der Patienten während der IMRT überprüft, um eine unzureichende Lagerungssicherheit als Ursache auszuschließen. Da in den SAP-Akten des UKT die Lagerungvalidität jedoch nur bei zwei von den insgesamt sechs betroffenen Patienten aufzufinden war, war eine Auswertung diesbezüglich nicht suffizient möglich.

II.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS *Statistics* Version 24.

II.8.1 Ereignisdefinition

Die verschiedenen Endpunkte der Überlebenszeitanalyse wurden wie folgt definiert:

- Gesamtüberleben: Zeit in Monaten von Therapieende bis zum Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsfreies Überleben: Zeit in Monaten von Therapieende bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs und/oder einer Lymphknotenmetastase und/oder einer Fernmetastase
- Lokoregionäre Kontrolle: Zeit in Monaten von Therapieende bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs (Lokalrezidiv/Lymphknotenmetastase)
- Lokale Kontrolle: Zeit in Monaten von Therapieende bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs

Als Startzeitpunkt der oben genannten Endpunkte gilt der letzte Tag der Radiochemotherapie des Primärtumors und als Endzeitpunkt der Tag der letzten Untersuchung. Zum letzten Evaluationszeitpunkt gab es nicht immer eine Bildgebung oder eine HNO-fachärztliche Untersuchung, sodass anderweitig bekannte Daten gewertet werden mussten. Das Ereignis ist klar beim Nachweis eines Rezidivs oder beim Tod des Patienten, falls diese Ereignisse nicht bekannt waren, wurde versucht, andere Informationen aus der zuletzt dokumentierten Evaluation des Patienten zu erhalten.

II.8.2 Angewandte statistische Verfahren

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, wurde hinsichtlich der Endpunkte für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle und die lokale Kontrolle durch das Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und mittels Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Der statistische Vergleich der Überlebenszeiten und damit die Untersuchung auf den potenziellen (prognostischen) Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Endpunkte erfolgte mit dem *Log-rank-Test* nach *Mantel-Cox*. Die Berechnung des *Hazard Ratio* (HR) und des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalles (95 %-KI) erfolgte durch die univariate *Cox-Regression*. Signifikante Variablen wurden in die multivariate *Cox-Regression* aufgenommen, die den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit untersucht. Damit erhält man einen Schätzer, gegeben durch das HR (relatives Ereignisrisiko), für die Größe des Einflusses auf die Überlebenszeit. Voraussetzung für den *Log-rank-Test* und die *Cox-Regression* sind proportionale *Hazards*. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5 \%$ festgelegt. Als statistisch signifikant gilt folglich ein p-Wert $< 0,05$.

III Ergebnisse

III.1 Selektion des Patientenkollektivs

Insgesamt erhielten 486 Kopf-Hals-Tumorpatienten in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen im Zeitraum von Anfang Januar 2008 bis Ende März 2012 eine Radiotherapie. Davon unterzogen sich 165 Patienten einer definitiven kurativ intendierten Radiochemotherapie und waren für die vorliegende Analyse geeignet. Dieses selektierte Patientenkollektiv macht den Stichprobenumfang der Analyse aus. Von diesem Stichprobenumfang ausgehend, hatten im Verlauf 51 Patienten ein lokoregionäres Rezidiv. Das Flussdiagramm in Abbildung 1 (Abb.) veranschaulicht die Selektion des Patientenkollektivs.

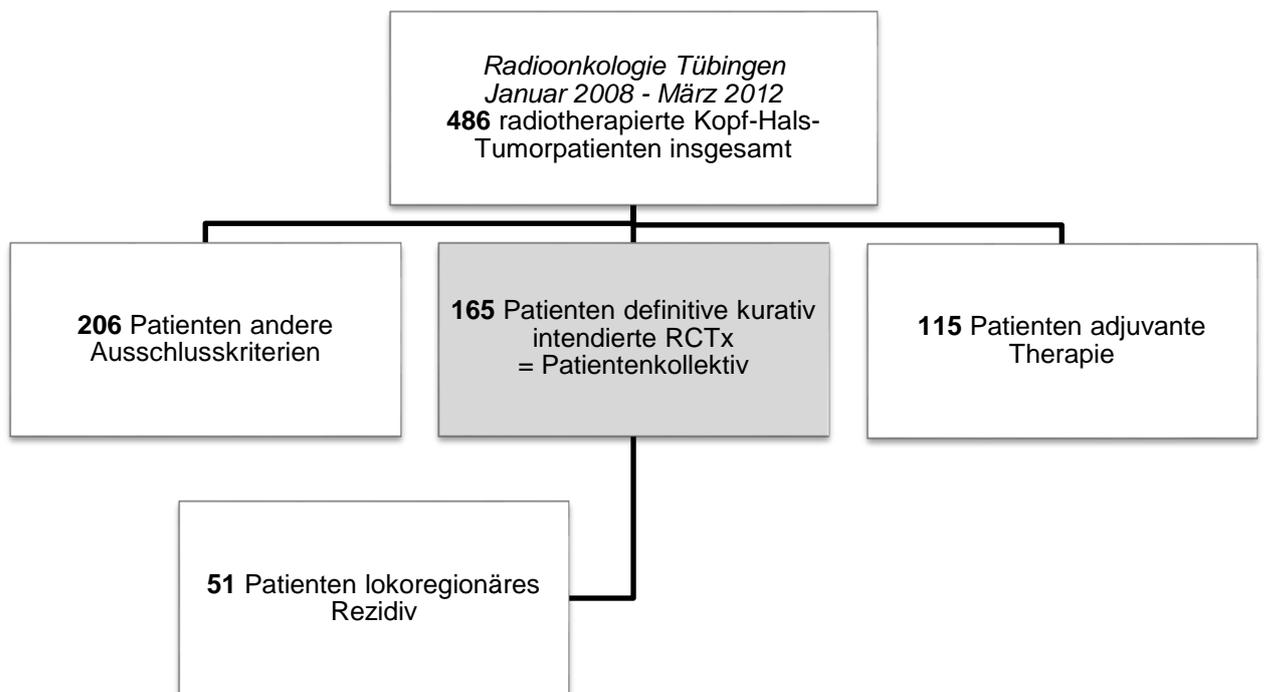


Abb. 1. Flussdiagramm zur Selektion des Patientenkollektivs aus allen Kopf-Hals-Tumorpatienten
RCTx = Radiochemotherapie

III.2 Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs liegt bei 25 Monaten mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 101 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten liegt bei 59 Monaten. 81 Patienten (49,1 %) haben die 2-Jahres-Nachsorge nicht erreicht. Sieben Patienten (4,2 %) sind *lost to follow-up*. 18 Patienten (10,9 %) sind frühzeitig verstorben, sodass eine Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens eines lokoregionären Rezidivs nicht möglich war. Das Flussdiagramm in Abb. 2 verschafft einen genaueren Überblick zu der Situation der Patienten, die die 2-Jahres-Nachsorge nicht erreicht haben.

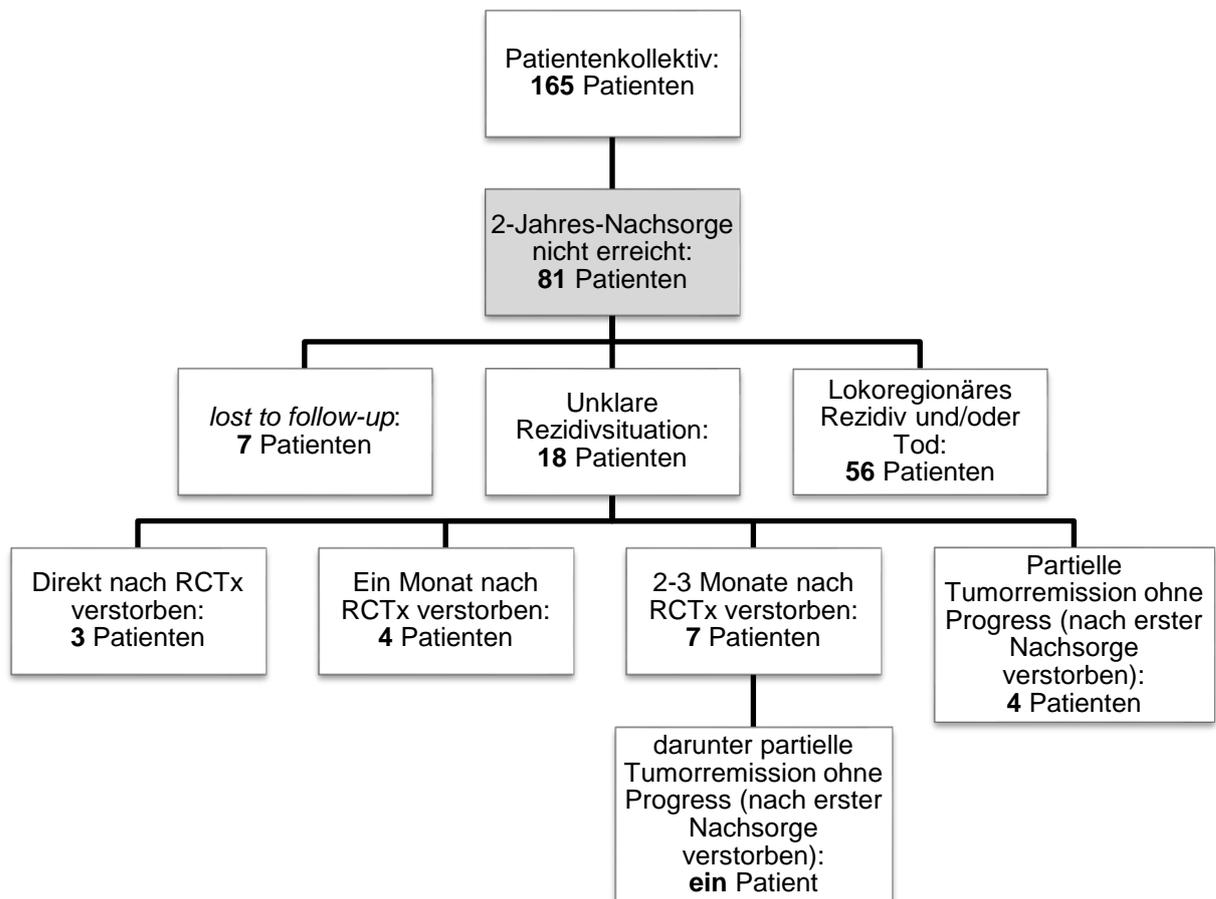


Abb. 2. Flussdiagramm zur 2-Jahres-Nachsorge des Patientenkollektivs
RCTx = Radiochemotherapie

III.3 Partialremission

22 Patienten (13,3 %) hatten nach der Radiochemotherapie nur eine Partialremission ihres Primärtumors. Davon hatten im weiteren Verlauf 13 Patienten einen lokalen Progress und zwei Patienten einen regionären Progress. Von den verbleibenden sieben Patienten hatten zwei Patienten keinen lokoregionären Progress, im späteren Verlauf aber isolierte Fernmetastasen und fünf Patienten sind nach der ersten Nachsorge verstorben, weshalb das Vorhandensein/Fehlen eines lokoregionären Progresses nicht zu beurteilen war. Keiner der 22 Patienten mit einer Partialremission wurde letztendlich geheilt.

III.4 Fernmetastasierung

16 Patienten (9,7 %) hatten nach der Radiochemotherapie im Verlauf Fernmetastasen.

III.5 Bildgebende Primärdiagnostik

Die Diagnostik des Primärtumors erfolgte bei fast allen Patienten durch ein Schnittbildverfahren. Für lediglich zwei Patienten war die bildgebende Diagnostik retrospektiv nicht zu erfassen. Tabelle 2 fasst die im Patientenkollektiv angewandten bildgebenden Verfahren zusammen.

Tabelle 2. Bildgebende Primärdiagnostik

CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie

<i>Bildgebendes Verfahren</i>	<i>Patientenanzahl (n = 165)</i>	<i>Anteil (%)</i>
CT	155	93,9
Davon zusätzlich MRT und/oder PET-CT	86	55
MRT und PET-CT	4	2,4
PET-CT	4	2,4
Unbekannt	2	1,2

III.6 Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika im Detail. Erwähnenswert ist, dass über die Hälfte der Patienten vor Therapiebeginn anämisch war.

Tabelle 3. PatientencharakteristikaBMI = *Body-Mass-Index*, Hb = Hämoglobin

*Bei einem Patienten war der BMI retrospektiv nicht zu erfassen.

<i>Variable</i>	<i>Patientenanzahl (n = 165)</i>	<i>Anteil (%)</i>
Geschlecht		
Männlich	137	83
Weiblich	28	17
Prätherapeutisch anämische Patienten	93	56,4
<i>Variable</i>	<i>Median (Range)</i>	
Alter bei Primärdiagnose	62 (39-87)	
Prätherapeutischer BMI*	22,78 (13,52-38,63)	
Prätherapeutischer Hb-Wert		
Männer	13,7 (8,3-16,6)	
Frauen	12,2 (7,8-15,5)	

III.7 Primärtumorcharakteristika

Tabelle 4 stellt die Primärtumorcharakteristika des Patientenkollektivs dar. Besonders interessant ist die Häufigkeitsverteilung der Primärtumorstadien, die Abb. 3 veranschaulicht. Aus ihr lässt sich schließen, dass die meisten Tumoren bei Primärdiagnose bereits lokoregionär weit fortgeschritten waren.

Tabelle 4. Primärtumorcharakteristika

Tis = Tumor in situ, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten

<i>Variable</i>	<i>Patientenanzahl (n = 165)</i>	<i>Anteil (%)</i>
Primärtumorlokalisation		
Mundhöhle	9	5,5
Oropharynx	54	32,7
Hypopharynx	31	18,8
Larynx	31	18,8
Mehretagentumor	40	24,2
T (TNM)		
Tis	1	0,6
T1	1	0,6
T2	18	10,9
T3	58	35,2
T4	86	52,1
T unbekannt	1	0,6

<u>N (TNM)</u>		
N0	24	14,5
N1	15	9,1
N2a	9	5,5
N2b	47	28,5
N2c	61	37,0
N3	9	5,5
<u>Grading</u>		
G1	8	4,8
G2	119	72,1
G3	31	18,8
kein <i>Grading</i>	7	4,2

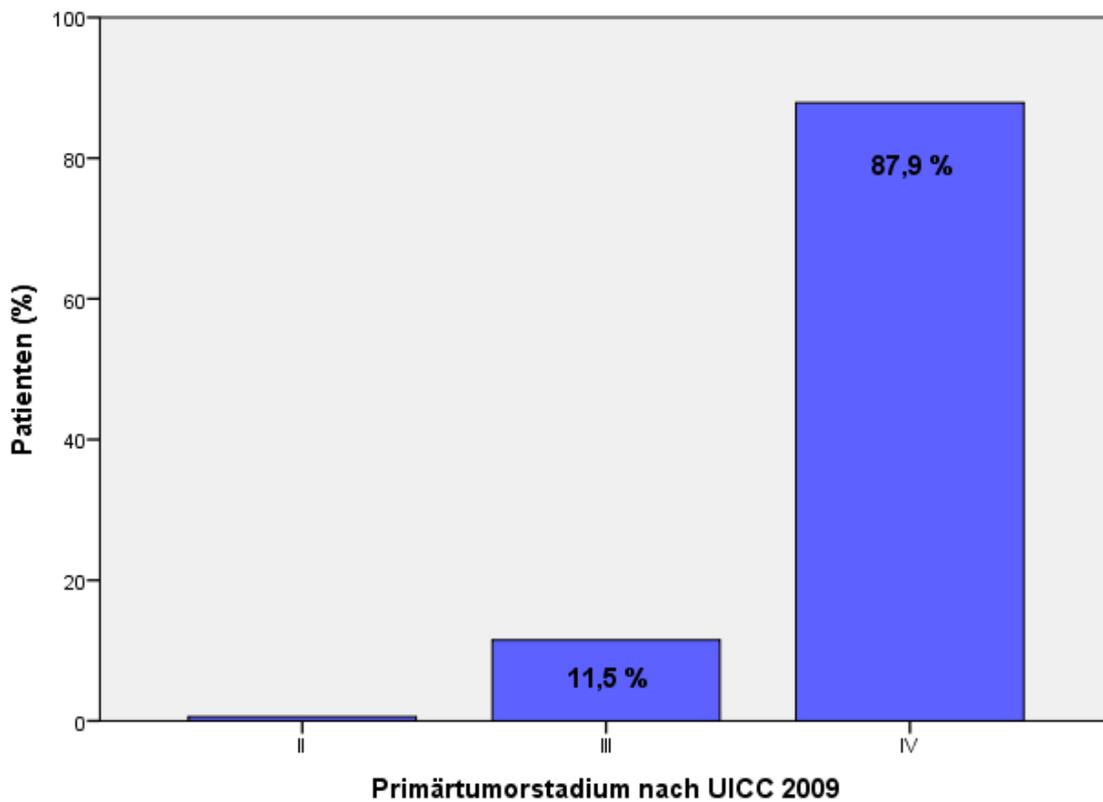


Abb. 3. Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Primärtumorstadien nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) 2009

III.8 Therapiecharakteristika

Die mediane Gesamt-EUD betrug mehr als 95 % der Gesamtdosis. Über drei Viertel der Patienten erhielten die zwei Chemotherapeutika 5-FU/MMC simultan zur Radiotherapie. Knapp zwei Drittel der Patienten erlitten eine akute radiogene Toxizität von Grad 3. Tabelle 5 fasst die Therapiecharakteristika des Patientenkollektivs zusammen.

Tabelle 5. Therapiecharakteristika

PTV 1 = *Planning Target Volume 1*, cm³ = Kubikzentimeter, EUD = *Equivalent Uniform Dose*, Gy = *Gray*, 5-FU = 5-Fluorouracil, MMC = Mitomycin C, RTOG = *Radiation Therapy Oncology Group*

* Bei zwei Patienten war die Gesamt-EUD retrospektiv nicht zu erfassen.

*1 5-FU/MMC: 5-FU: Tag 1-5: 600 mg/m²/d, MMC: Tag 1/36: 10 mg

Cisplatin *weekly*: 40 mg/m² 1x/Woche

Cisplatin/5-FU: Ein Zyklus: Tag 1: Cisplatin: 75 mg/m², Tag 1-4: 5-FU: 1000 mg/m²/d, angestrebte Gesamtdosis: zwei Zyklen

*2 Maximale Toxizität aller Organsysteme im gesamten Therapiezeitraum

<i>Variable</i>	<i>Median (Range)</i>	
PTV 1 (cm ³)	184 (32-759)	
Gesamt-EUD*	67,2 Gy (61,9-70,1)	
<i>Variable</i>	<i>Patientenanzahl (n = 165)</i>	<i>Anteil (%)</i>
<u>Simultane Chemotherapie</u>		
5-FU/MMC	128	77,6
Cisplatin <i>weekly</i>	18	10,9
Cisplatin/5-FU	3	1,8
Andere Schemata	16	9,7
<u>Applikationsdosis*1</u>		
> 100 %	4	2,4
100 %	148	89,7
< 100 %	13	7,9
Verlängerte Gesamtbehandlungszeit (> 52 Tage)	22	13,3
<u>Akute radiogene Toxizität nach RTOG*2</u>		
Grad 3	109	66,1
> Grad 3	0	0
Unbekannt	2	1,2
<i>Node-picking</i>	22	13,3

III.9 Gesamtüberleben

Während der Nachbeobachtungszeit sind 108 Patienten (65,5 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs liegt bei 35 Monaten. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 56,2 % und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 37 %. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 4 stellt das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs grafisch dar.

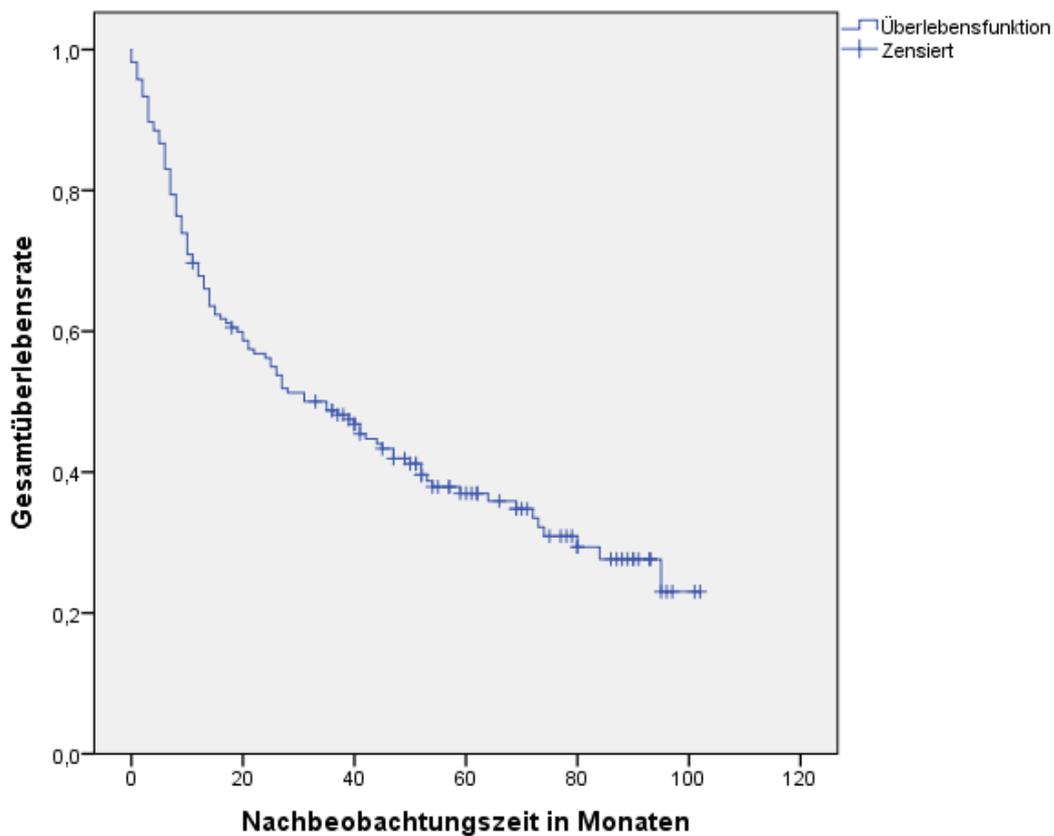


Abb. 4. Gesamtüberleben des Patientenkollektivs

III.10 Todesursachen

Von den 108 verstorbenen Patienten verstarben 69 (63,9 %) an den direkten Folgen ihrer Kopf-Hals-Tumorerkrankung. Bei 23 Patienten (21,3 %) war die Todesursache nicht auf die Kopf-Hals-Tumorerkrankung zurückzuführen und bei 16 Patienten (14,8 %) blieb die Todesursache unklar.

III.11 Krankheitsfreies Überleben

Bei 67 Patienten (40,6 %) trat ein Lokalrezidiv und/oder eine Lymphknotenmetastasierung und/oder eine Fernmetastasierung nach der Radiochemotherapie auf. Die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit liegt bei 71 Monaten. Die 2-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate beträgt 56 % und die 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate 52,4 %. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 5 stellt das krankheitsfreie Überleben des Patientenkollektivs grafisch dar.

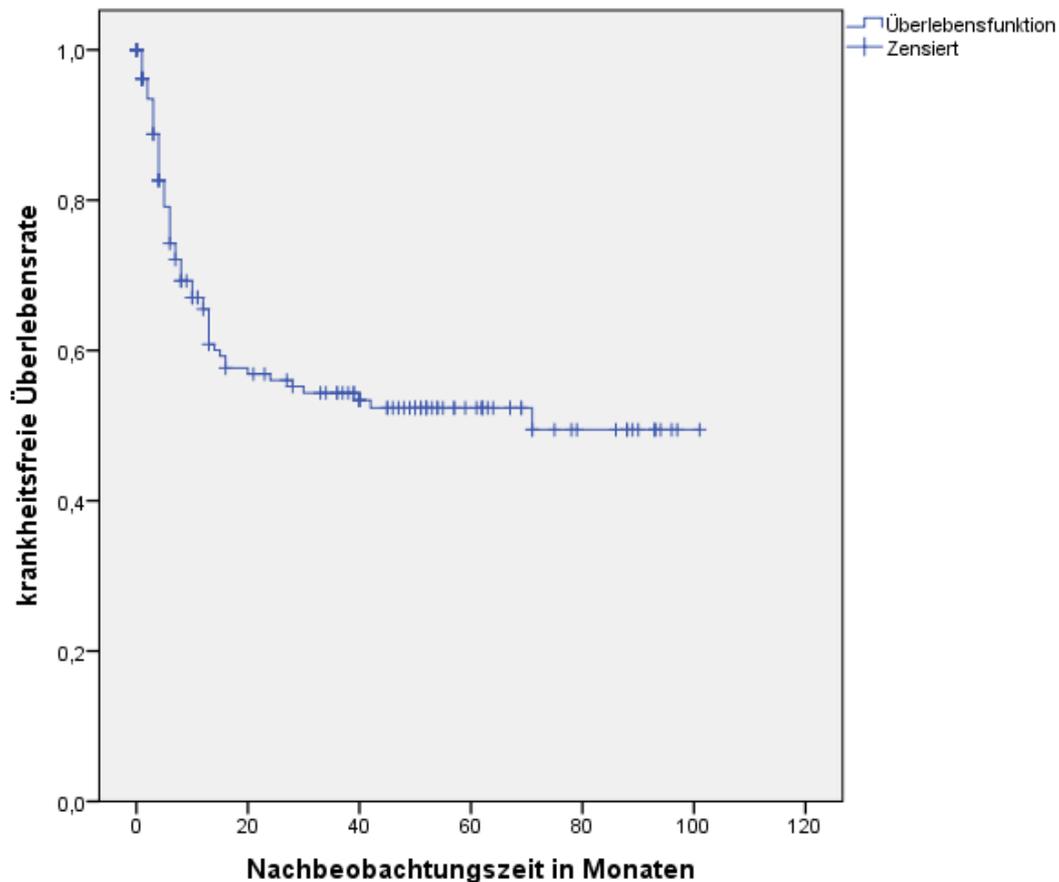


Abb. 5. Krankheitsfreies Überleben des Patientenkollektivs

III.12 Lokoregionäre Kontrolle

Bei 51 Patienten (30,9 %) trat ein lokoregionäres Rezidiv nach der Radiochemotherapie auf. Die 2-Jahres-lokoregionärrezidivfreie Überlebensrate beträgt 65,0 % und die 5-Jahres-lokoregionärrezidivfreie Überlebensrate 60,8 %. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 6 stellt die lokoregionäre Kontrolle des Patientenkollektivs grafisch dar.

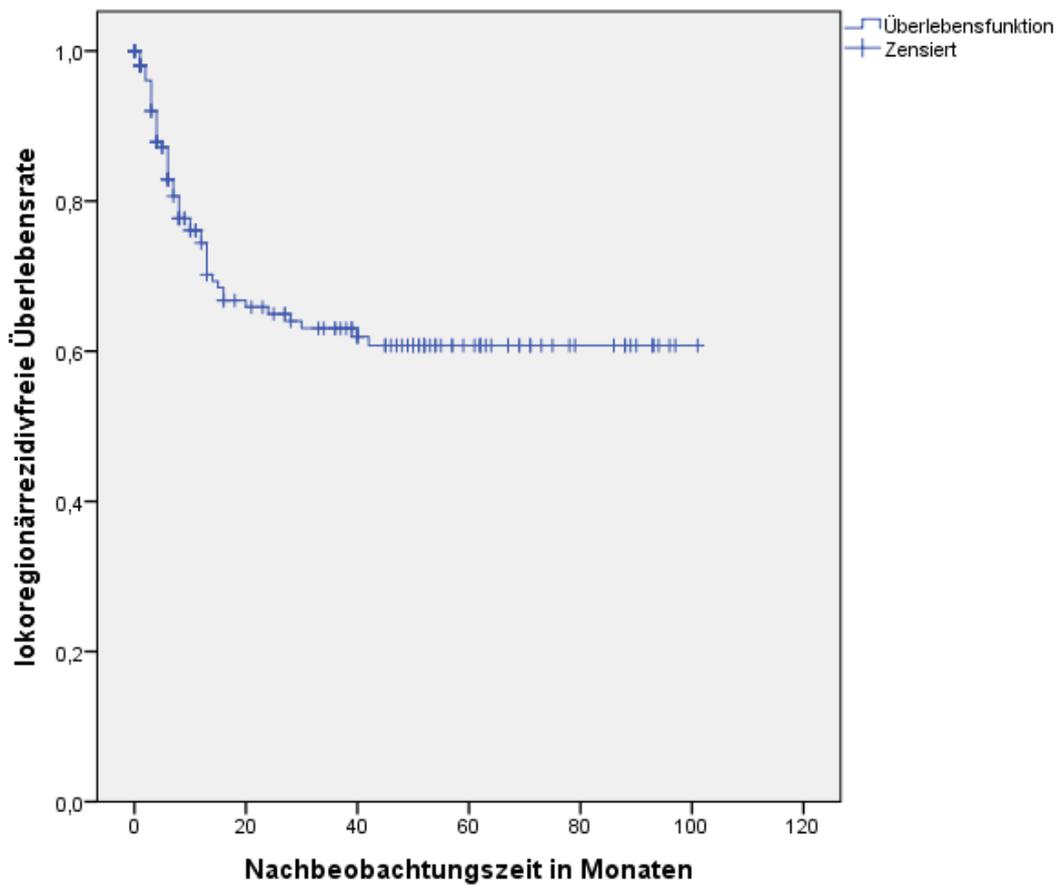


Abb. 6. Lokoregionäre Kontrolle des Patientenkollektivs

III.13 Lokale Kontrolle

Bei 43 Patienten (26 %) trat ein Lokalrezidiv nach der Radiochemotherapie auf. Die 2-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate beträgt 70,9 % und die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate 66,5 %. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 7 stellt die lokale Kontrolle des Patientenkollektivs grafisch dar.

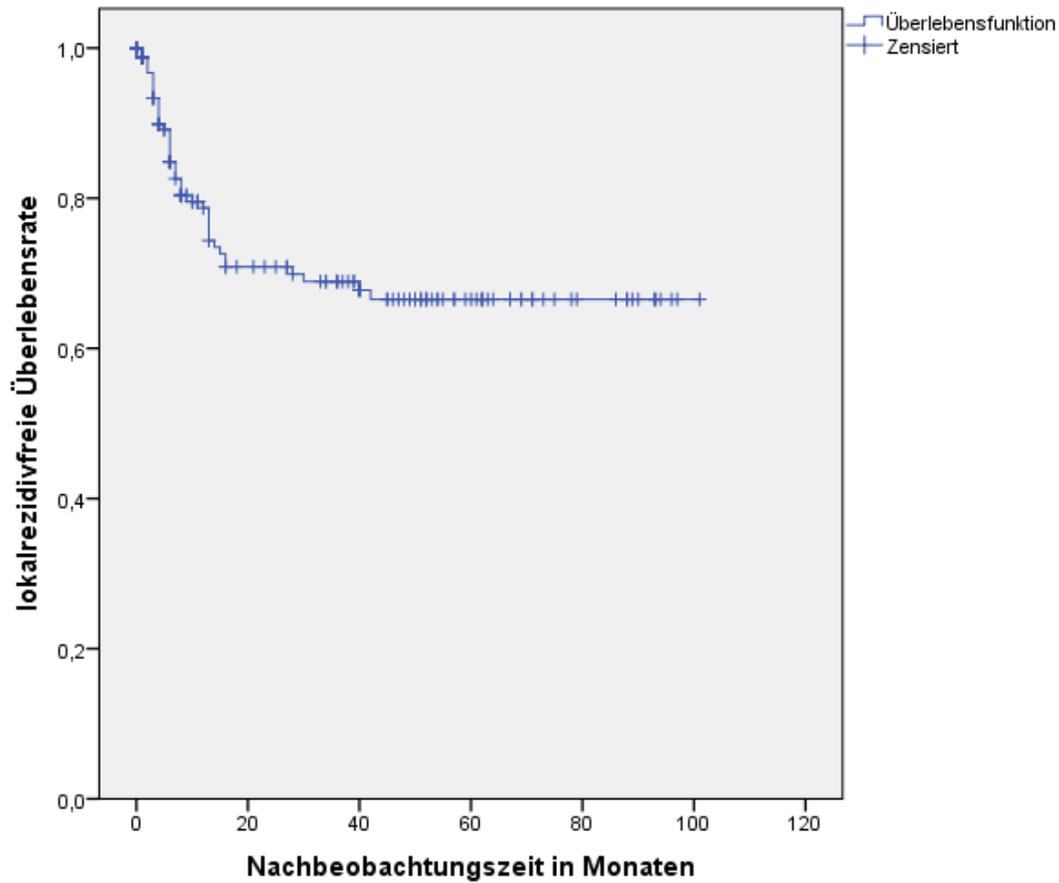


Abb. 7. Lokale Kontrolle des Patientenkollektivs

III.14 Univariate Analyse

III.14.1 Einfluss der Variablen auf das Gesamtüberleben

Der Einfluss der erfassten Variablen mit den definierten *cut-offs* auf das Gesamtüberleben durch Berechnung des HR und des dazugehörigen 95 %-KI sowie des p-Wertes veranschaulicht Tabelle 6.

Tabelle 6. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben

HR = *Hazard Ratio*, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, w = weiblich, m = männlich, BMI = *Body-Mass-Index*, Hb = Hämoglobin, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, UICC = *Union Internationale Contre le Cancer*, G = histopathologisches *Grading*, PTV 1 = *Planning Target Volume 1*, EUD = *Equivalent Uniform Dose*

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

*Die Voraussetzung der proportionalen *Hazards* ist nicht gegeben.

Variable (<i>cut-off</i>)	Gesamtüberleben	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Geschlecht (w gegen m)*	0,833 (0,506-1,371)	0,472
Alter (<= 62 gegen > 62)*	1,075 (0,737-1,568)	0,708
Alter (< 70 gegen >= 70)*	1,140 (0,741-1,754)	0,552
BMI (<= 22,78 gegen > 22,78)*	0,801 (0,548-1,169)	0,249
Hb (< 12 (w)/ < 14 (m) gegen >= 12 (w)/ >= 14 (m))*	0,675 (0,458-0,994)	0,047
Primärtumorlokalisierung: Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	3,985 (1,988-7,988)	0,000
Andere Lokalisationen gegen Oropharynx*	1,185 (0,796-1,764)	0,403
T (T1-3 gegen T4)*	1,257 (0,859-1,838)	0,238
N (N1-3 gegen N0)*	1,384 (0,834-2,298)	0,209
Stadium nach UICC (II-III gegen IV)*	1,011 (0,566-1,806)	0,971
G2-3 gegen G1*	1,660 (0,770-3,580)	0,196
G1-2 gegen G3*	0,912 (0,561-1,483)	0,712
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)*	1,358 (0,930-1,982)	0,113
Gesamt-EUD (<= 67,2 gegen > 67,2)*	1,028 (0,702-1,507)	0,886
Chemotherapie (nicht platinhaltig gegen platinhaltig)*	0,935 (0,523-1,674)	0,882
Gesamtbehandlungszeit (<= 52 Tage gegen > 52 Tage)*	0,830 (0,464-1,484)	0,530
Toxizität (< Grad 3 gegen Grad 3)*	1,502 (0,983-2,294)	0,060
Kein <i>node-picking</i> gegen <i>node-picking</i> *	0,718 (0,402-1,282)	0,263

III.14.1.1 Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das Gesamtüberleben

Der Hb-Wert vor Therapiebeginn hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,043$ (Log-rank)) auf das Gesamtüberleben. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem anämischen Hb-Wert liegt bei 20 Monaten. Abb. 8 stellt den Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das Gesamtüberleben grafisch dar.

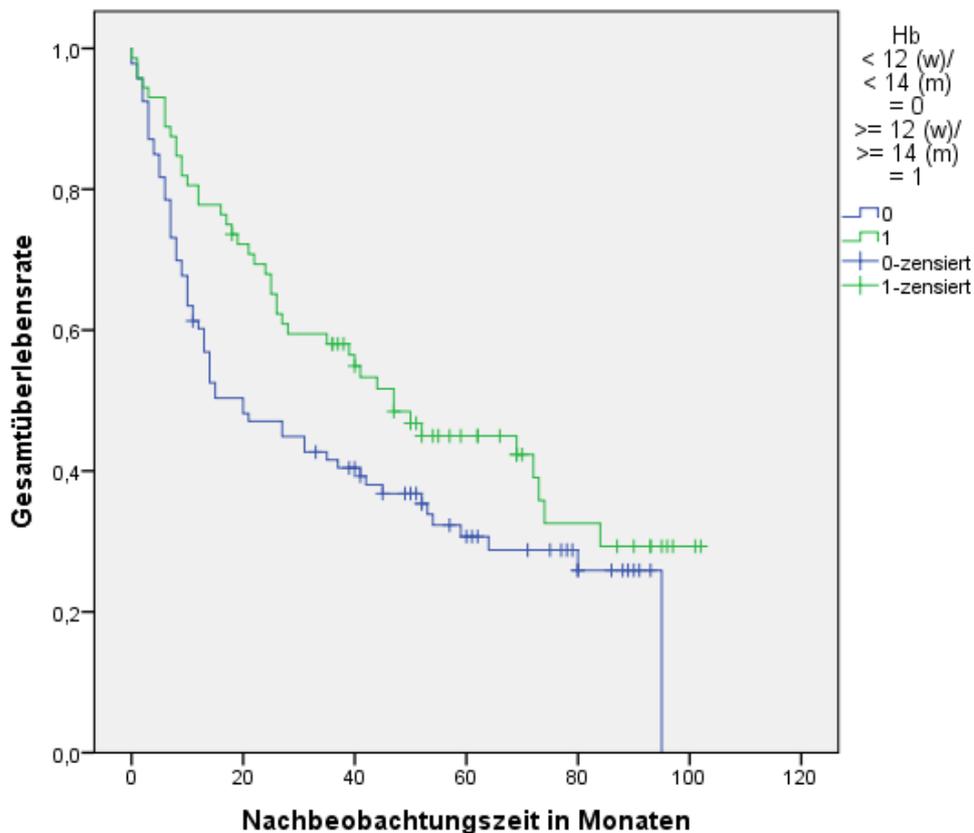


Abb. 8. Einfluss des Hb-Wertes vor Therapiebeginn auf das Gesamtüberleben
Hb = Hämoglobin, w = weiblich, m = männlich

III.14.1.2 Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Gesamtüberleben

Die Primärtumorlokalisation hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,001$ (*Log-rank*)) auf das Gesamtüberleben. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 9 veranschaulicht diesen Einfluss für alle untersuchten Primärtumorlokalisationen.

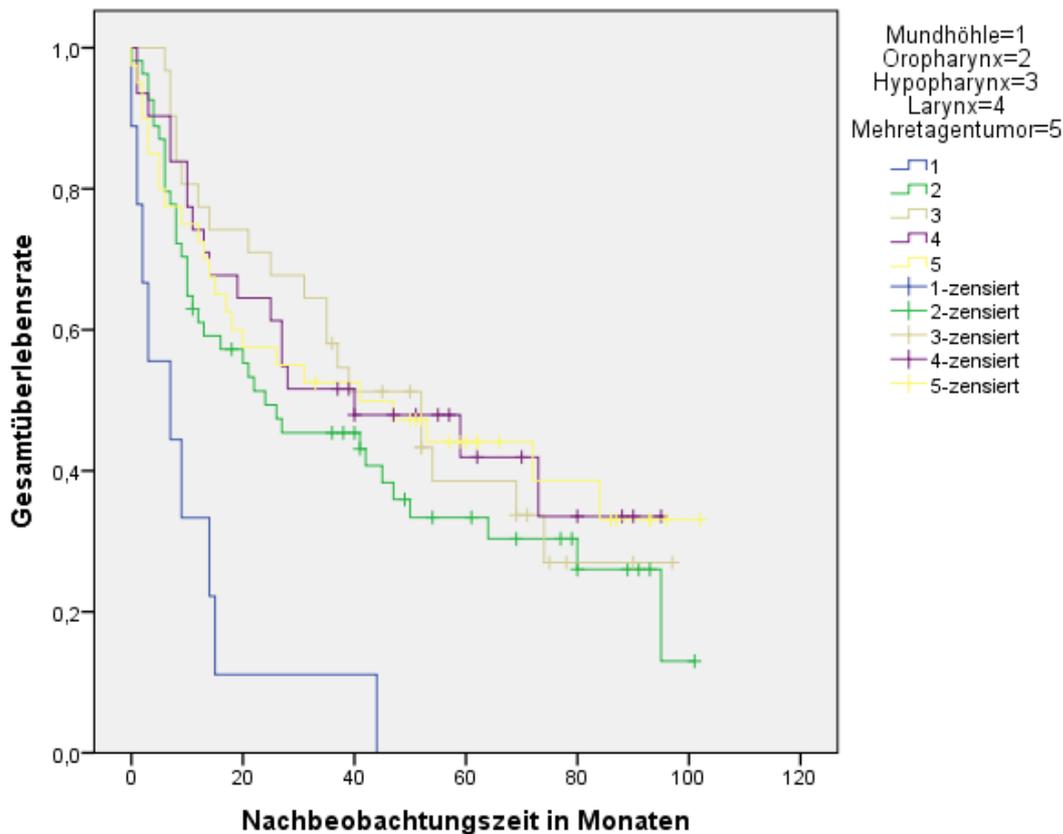


Abb. 9. Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Gesamtüberleben

III.14.1.3 Einfluss der akuten radiogenen Toxizität nach RTOG auf das Gesamtüberleben

Die Toxizität hat einen tendenziellen Einfluss ($p = 0,056$ (*Log-rank*)) auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die mediane Überlebenszeit für Patienten, die eine Akuttoxizität geringer als Grad 3 hatten, liegt bei 54 Monaten, wohingegen sie für Patienten, die eine Akuttoxizität von Grad 3 hatten bei nur 27 Monaten liegt. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 10 stellt diese Tendenz grafisch dar.

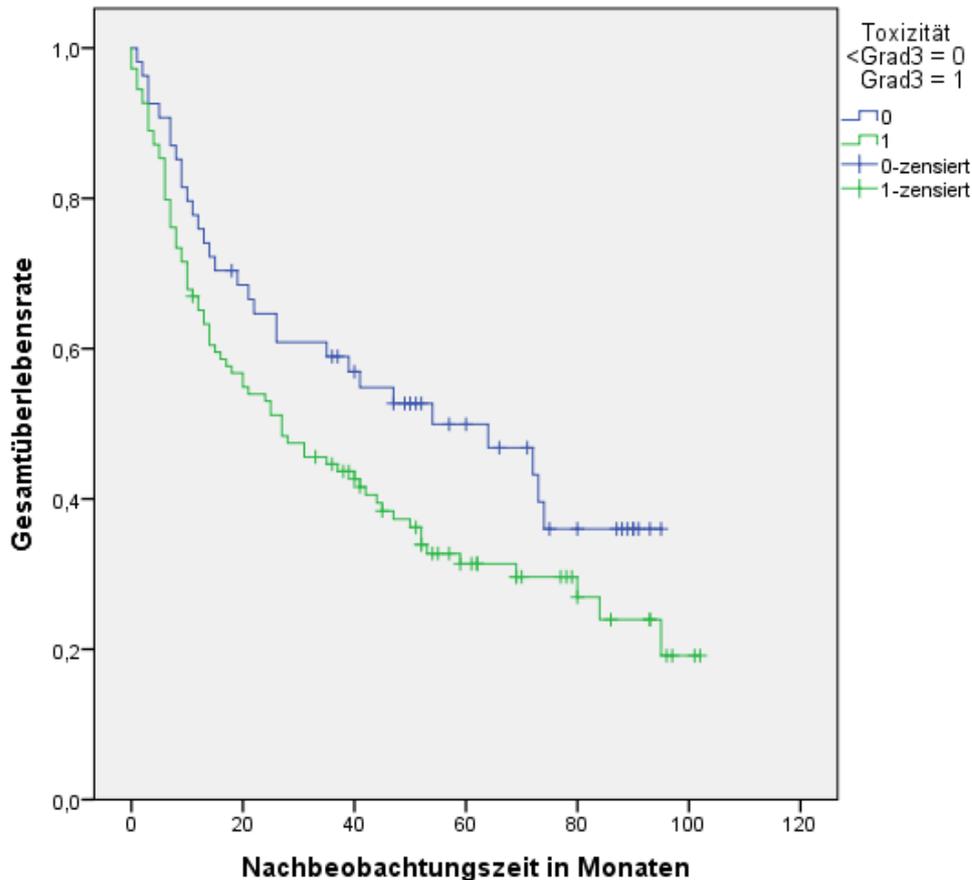


Abb. 10. Einfluss der Akuttoxizität auf das Gesamtüberleben

III.14.1.4 Einfluss des *node-picking* auf das Gesamtüberleben

Patienten, bei denen ein *node-picking* höchstens drei Monate nach Therapieende durchgeführt wurde, scheinen, zumindest innerhalb von 80 Monaten, ein besseres Gesamtüberleben zu haben als Patienten, bei denen kein *node-picking* durchgeführt wurde. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit *node-picking* liegt bei 53 Monaten, wohingegen sie für Patienten ohne *node-picking* nur bei 27 Monaten liegt. Mit einem p-Wert von 0,257 (*Log-rank*) besteht jedoch keine Signifikanz. Abb. 11 zeigt den Einfluss des *node-picking* auf das Gesamtüberleben grafisch auf.

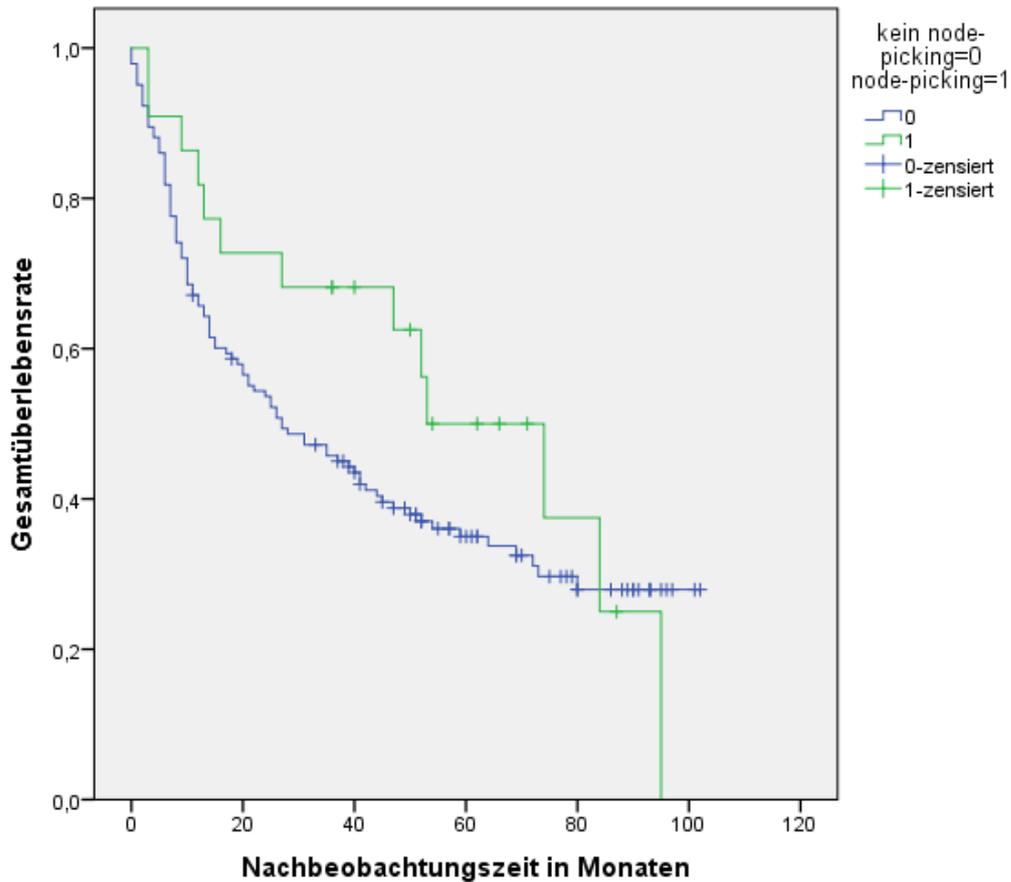


Abb. 11. Einfluss des *node-picking* auf das Gesamtüberleben

III.14.2 Einfluss der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben

Der Einfluss der erfassten Variablen mit den definierten *cut-offs* auf das krankheitsfreie Überleben durch Berechnung des HR und des dazugehörigen 95 %-KI sowie des p-Wertes veranschaulicht Tabelle 7.

Tabelle 7. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben

HR = *Hazard Ratio*, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, w = weiblich, m = männlich, BMI = *Body-Mass-Index*, Hb = Hämoglobin, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, UICC = *Union Internationale Contre le Cancer*, G = histopathologisches *Grading*, PTV 1 = *Planning Target Volume 1*, EUD = *Equivalent Uniform Dose*

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

*Die Voraussetzung der proportionalen *Hazards* ist nicht gegeben.

Variable (<i>cut-off</i>)	Krankheitsfreies Überleben	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Geschlecht (w gegen m)	0,572 (0,330-0,993)	0,047
Alter (<= 62 gegen > 62)*	0,719 (0,440-1,176)	0,189
Alter (< 70 gegen >= 70)*	0,678 (0,363-1,267)	0,223
BMI (<= 22,78 gegen > 22,78)*	0,838 (0,519-1,353)	0,469
Hb (< 12 (w)/ < 14 (m) gegen >= 12 (w)/ >= 14 (m))*	0,682 (0,418-1,113)	0,125
<u>Primärtumorlokalisierung:</u>		
Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	3,400 (1,350-8,565)	0,009
Andere Lokalisationen gegen Oropharynx*	0,982 (0,586-1,647)	0,947
T (T1-3 gegen T4)*	1,516 (0,932-2,465)	0,093
N (N1-3 gegen N0)*	0,982 (0,486-1,985)	0,961
Stadium nach UICC (II-III gegen IV)	1,614 (0,698-3,734)	0,263
G2-3 gegen G1*	2,071 (0,890-4,815)	0,091
G1-2 gegen G3*	0,973 (0,531-1,783)	0,928
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)	2,306 (1,404-3,789)	0,001
Gesamt-EUD (<= 67,2 gegen > 67,2)*	0,925 (0,570-1,499)	0,751
Chemotherapie (nicht platinhaltig gegen platinhaltig)*	0,850 (0,406-1,780)	0,666
Gesamtbehandlungszeit (<= 52 Tage gegen > 52 Tage)*	0,805 (0,384-1,686)	0,565
Toxizität (< Grad 3 gegen Grad 3)*	1,584 (0,921-2,725)	0,096
Kein <i>node-picking</i> gegen <i>node-picking</i> *	0,808 (0,386-1,690)	0,571

III.14.2.1 Einfluss des Geschlechtes auf das krankheitsfreie Überleben

Das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,040$ (*Log-rank*)) auf das krankheitsfreie Überleben. In Abb. 12 wird ersichtlich, dass das männliche Geschlecht bzgl. des krankheitsfreien Überlebens besser abschneidet als das weibliche Geschlecht.

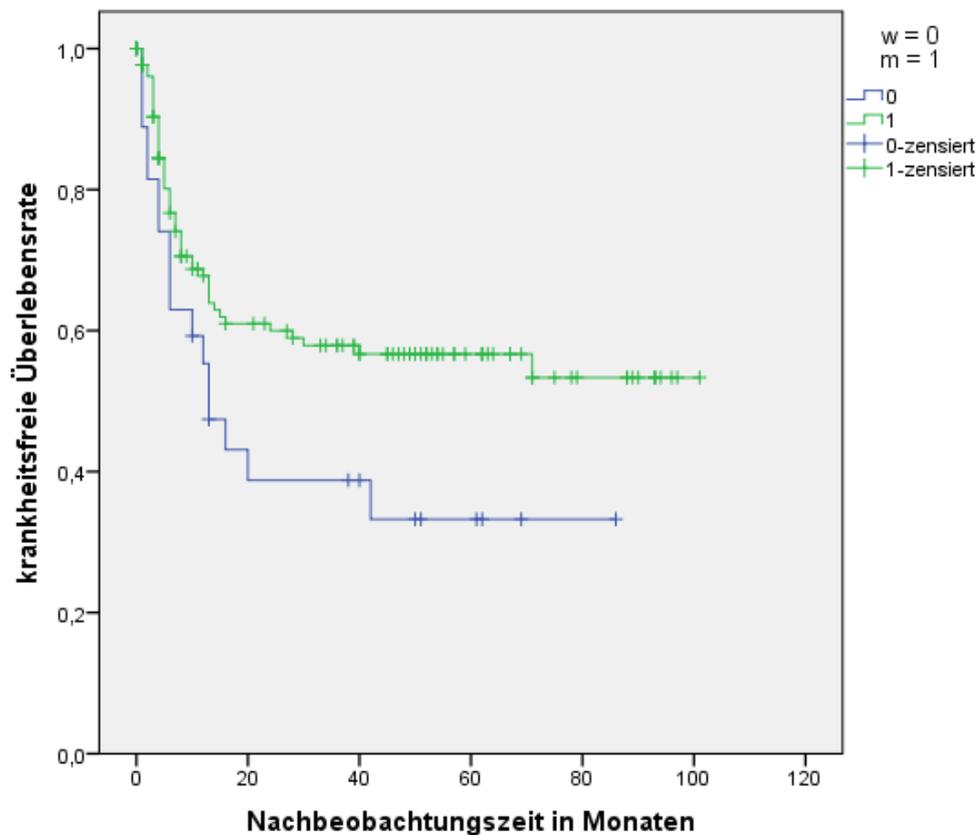


Abb. 12. Einfluss des Geschlechtes auf das krankheitsfreie Überleben
w = weiblich, m = männlich

III.14.2.2 Einfluss des Alters bei Primärdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben

Die zwei Kurven jüngerer Patienten (≤ 62 Jahre) und älterer Patienten (> 62 Jahre) scheinen sich zu separieren. Mit einem p-Wert von 0,179 (*Log-rank*)

ergibt sich jedoch kein Signifikanzniveau. Abb. 13 stellt den Einfluss des Alters bei Primärdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben grafisch dar.

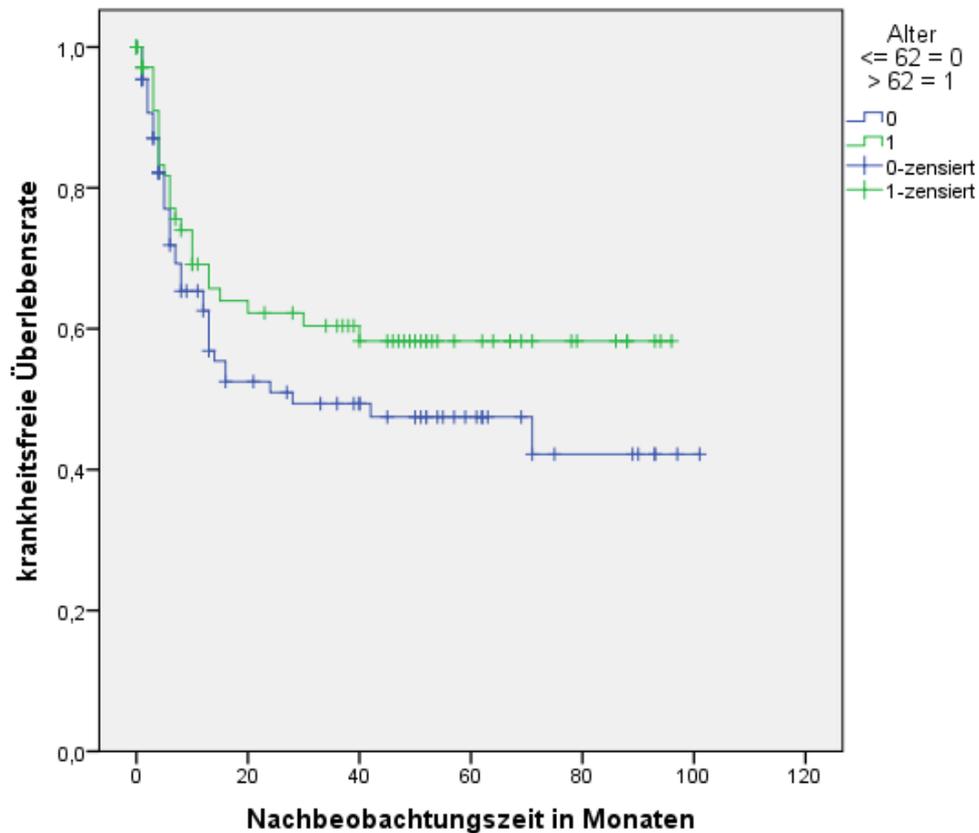


Abb. 13. Einfluss des Alters bei Primärdiagnose auf das krankheitsfreie Überleben

III.14.2.3 Einfluss des prätherapeutischen Hb-Wertes auf das krankheitsfreie Überleben

Patienten, die einen Hb-Wert im Normbereich hatten, haben tendenziell eine höhere krankheitsfreie Überlebensrate als diejenigen, die einen Hb-Wert unterhalb der Normgrenze hatten. Abb. 14 stellt diesen Zusammenhang grafisch dar. Mit einem p-Wert von 0,117 (*Log-rank*) besteht kein Signifikanzniveau.

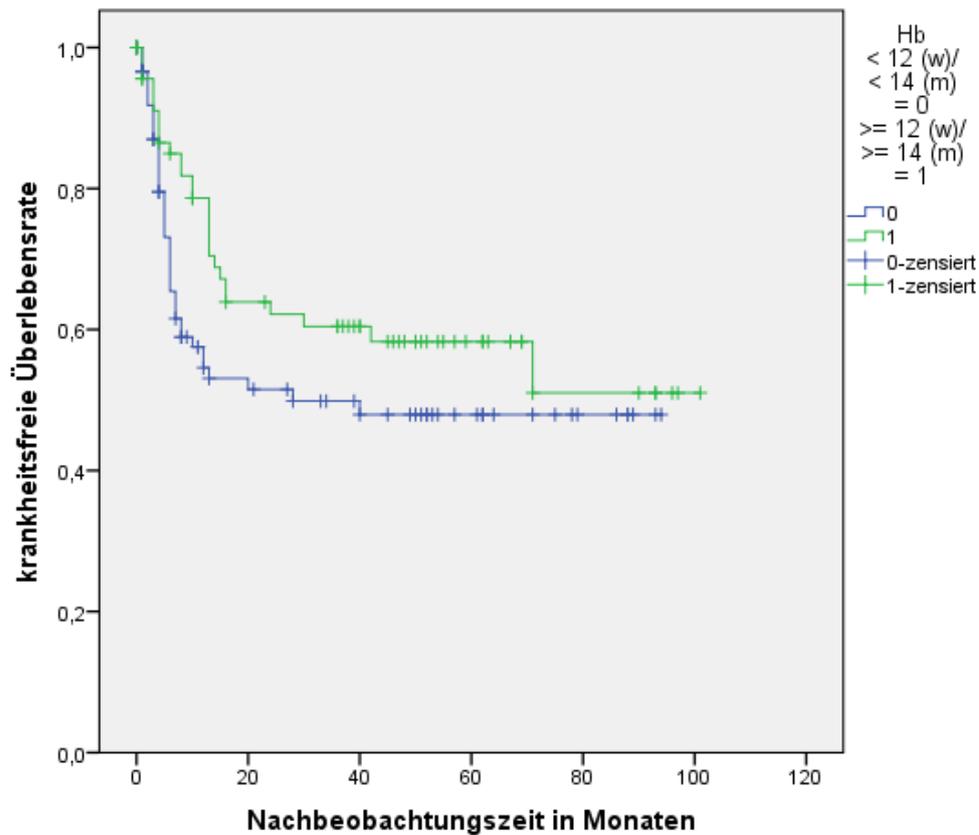


Abb. 14. Einfluss des Hb-Wertes vor Therapiebeginn auf das krankheitsfreie Überleben
 Hb = Hämoglobin, w = weiblich, m = männlich

III.14.2.4 Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das krankheitsfreie Überleben

Die Primärtumorlokalisation hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,010$ (*Log-rank*)) auf das krankheitsfreie Überleben. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 15 veranschaulicht diesen Einfluss für alle untersuchten Primärtumorlokalisationen.

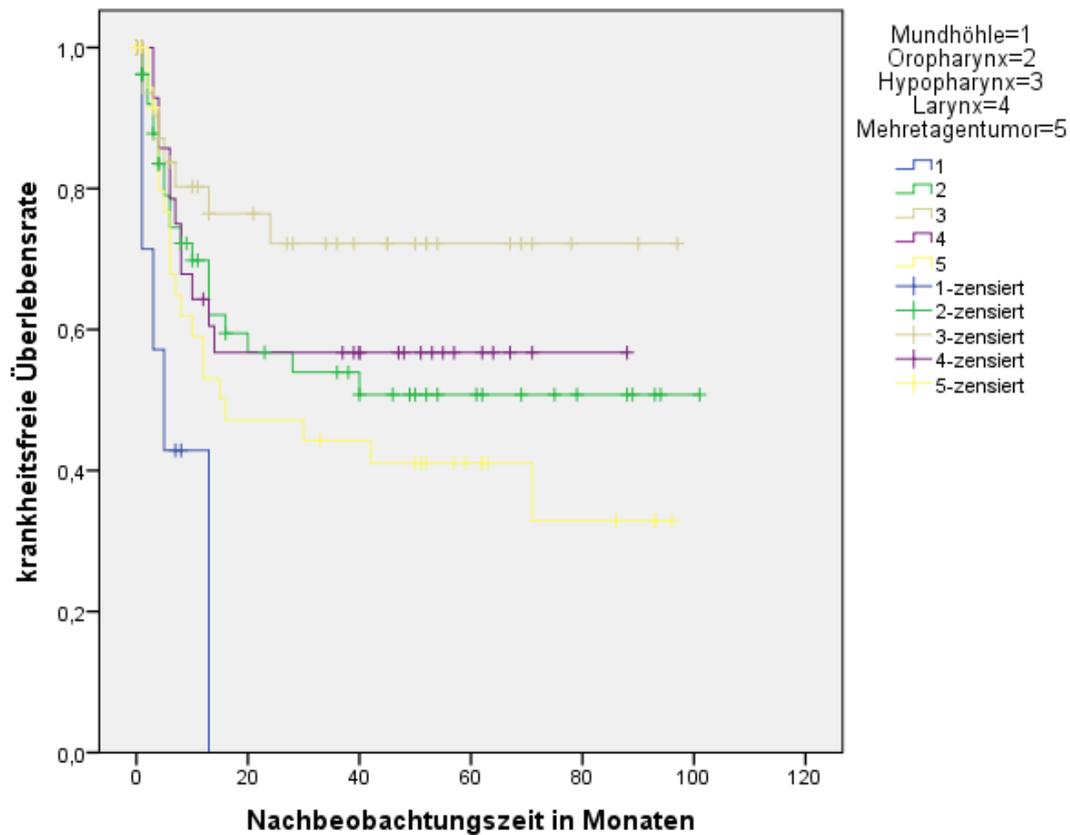


Abb. 15. Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das krankheitsfreie Überleben

III.14.2.5 Einfluss des PTV 1 auf das krankheitsfreie Überleben

Das PTV 1 hat mit einem p-Wert von 0,001 (*Log-rank*) einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 16 stellt diesen Einfluss grafisch dar.

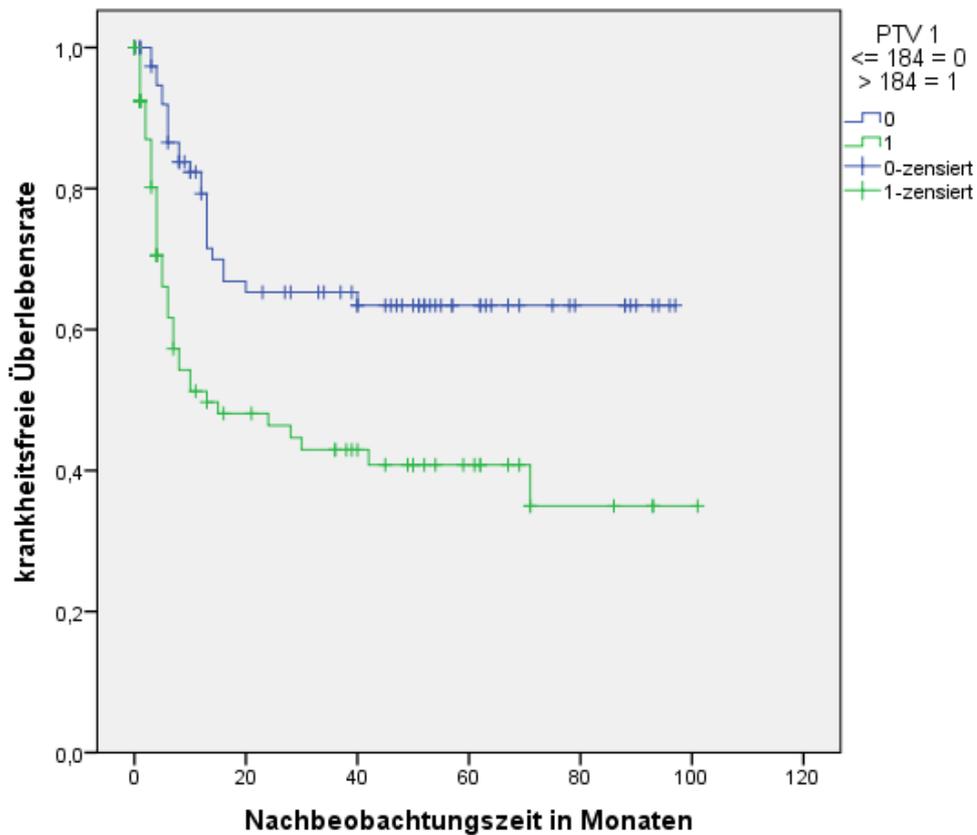


Abb. 16. Einfluss des *Planning Target Volume* PTV 1 auf das krankheitsfreie Überleben

III.14.2.6 Einfluss der akuten radiogenen Toxizität nach RTOG auf das krankheitsfreie Überleben

Die akute radiogene Toxizität nach RTOG scheint ähnlich wie auf das Gesamtüberleben auch einen tendenziellen, nicht-signifikanten Einfluss ($p = 0,088$ (*Log-rank*)) auf das krankheitsfreie Überleben zu haben. Dieser Einfluss wird in der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 17 veranschaulicht.

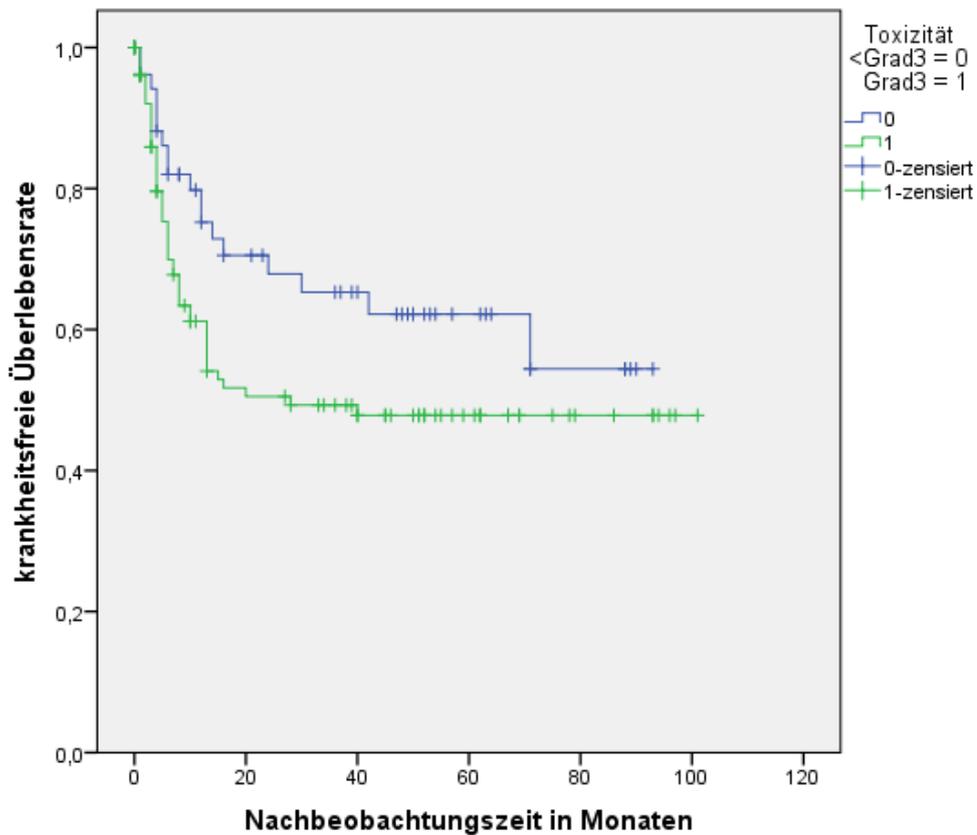


Abb. 17. Einfluss der Akuttoxizität auf das krankheitsfreie Überleben

III.14.3 Einfluss der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle

Der Einfluss der erfassten Variablen mit den definierten *cut-offs* auf die lokoregionäre Kontrolle durch Berechnung des HR und des dazugehörigen 95 %-KI sowie des p-Wertes veranschaulicht Tabelle 8.

Tabelle 8. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle

HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, w = weiblich, m = männlich, BMI = Body-Mass-Index, Hb = Hämoglobin, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, UICC = Union Internationale Contre le Cancer, G = histopathologisches Grading, PTV 1 = Planning Target Volume 1, EUD = Equivalent Uniform Dose

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

*Die Voraussetzung der proportionalen Hazards ist nicht gegeben.

Variable (cut-off)	Lokoregionäre Kontrolle HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Geschlecht (w gegen m)	0,571 (0,304-1,073)	0,082
Alter (<= 62 gegen > 62)*	0,716 (0,408-1,258)	0,245
Alter (< 70 gegen >= 70)*	0,887 (0,455-1,729)	0,724
BMI (<= 22,78 gegen > 22,78)*	0,689 (0,396-1,196)	0,186
Hb (< 12 (w)/ < 14 (m) gegen >= 12 (w)/ >= 14 (m))*	0,707 (0,404-1,237)	0,225
<u>Primärtumorlokalisierung:</u>		
Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	2,695 (0,827-8,778)	0,100
Andere Lokalisationen gegen Oropharynx*	0,817 (0,441-1,511)	0,519
T (T1-3 gegen T4)	2,466 (1,363-4,459)	0,003
N (N1-3 gegen N0)*	1,227 (0,576-2,613)	0,596
Stadium nach UICC (II-III gegen IV)*	1,816 (0,654-5,042)	0,252
G2-3 gegen G1*	3,069 (1,299-7,248)	0,011
G1-2 gegen G3*	0,737 (0,346-1,568)	0,428
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)	2,050 (1,167-3,601)	0,013
Gesamt-EUD (<= 67,2 gegen > 67,2)*	0,884 (0,510-1,532)	0,661
Chemotherapie (nicht platinhaltig gegen platinhaltig)*	0,808 (0,345-1,894)	0,624
Gesamtbehandlungszeit (<= 52 Tage gegen > 52 Tage)*	1,168 (0,549-2,485)	0,687
Toxizität (< Grad 3 gegen Grad 3)	1,522 (0,821-2,824)	0,182
Kein node-picking gegen node-picking*	0,734 (0,313-1,723)	0,478

III.14.3.1 Einfluss der Tumorcharakteristika auf die lokoregionäre Kontrolle

Einfluss der Primärtumorlokalisierung auf die lokoregionäre Kontrolle

Die Lokalisation des Primärtumors hängt deutlich mit der Häufigkeit des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs zusammen. Es gibt einen

signifikanten Unterschied ($p = 0,009$ (*Log-rank*)) zwischen den fünf evaluierten Tumorlokalisationen im Hinblick auf das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs. Patienten mit Hypopharynxkarzinomen schneiden mit einer 2-Jahres-lokoregionärrezidivfreien Überlebensrate von 84 % am besten ab, wohingegen Patienten mit Mundhöhlen- und Mehretagenkarzinomen mit einer 2-Jahres-lokoregionärrezidivfreien Überlebensrate von 0 % und 47 % am schlechtesten abschneiden. Patienten mit Oropharynx- und Larynxkarzinomen liegen dazwischen mit einer 2-Jahres-lokoregionärrezidivfreien Überlebensrate von 67,3 % und 60,3 %. Abb. 18 stellt den Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokoregionäre Kontrolle grafisch dar.

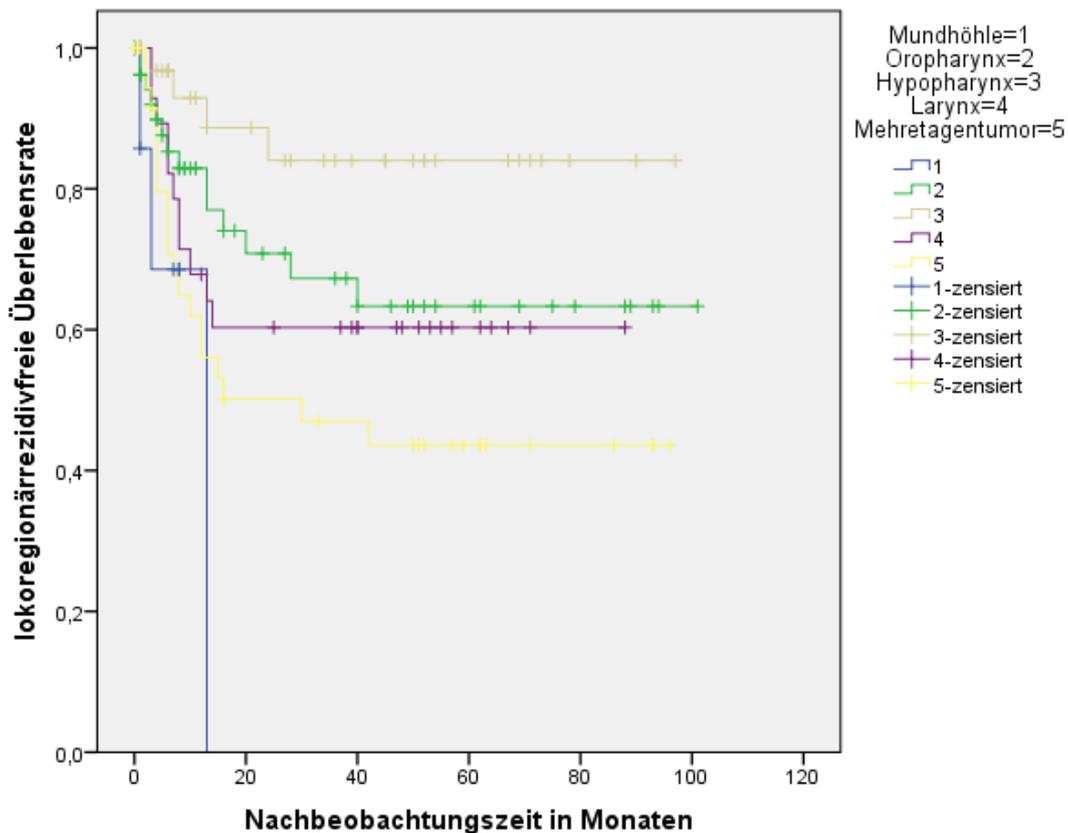


Abb. 18. Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokoregionäre Kontrolle

Einfluss des T-Stadiums (TNM)

Das T-Stadium hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,042$ (*Log-rank*)) auf die lokoregionäre Kontrolle ($n = 164$, da bei einem Patienten das T-Stadium unbekannt ist). Abb. 19 veranschaulicht den Einfluss des T-Stadiums auf die lokoregionäre Kontrolle.

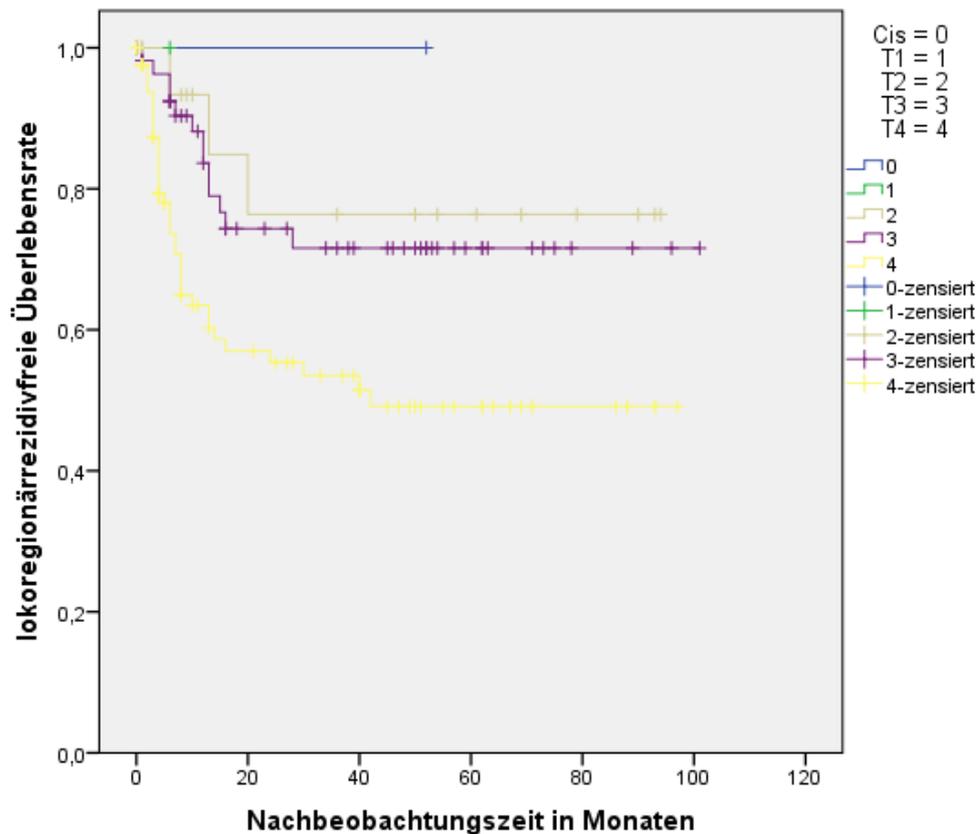


Abb. 19. Einfluss des T-Stadiums (TNM) auf die lokoregionäre Kontrolle
Cis = Carcinoma in situ, T = Primärtumor

Einfluss des Tumorstadiums nach UICC auf die lokoregionäre Kontrolle

Das Tumorstadium nach UICC hat keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,478$ (*Log-rank*)) auf die lokoregionäre Kontrolle. Tumoren im Stadium IV tendieren zu einem geringeren lokoregionärrezidivfreien Überleben als Tumoren im Stadium III (und II). Abb. 20 stellt den Einfluss des Tumorstadiums nach UICC auf die lokoregionäre Kontrolle grafisch dar.

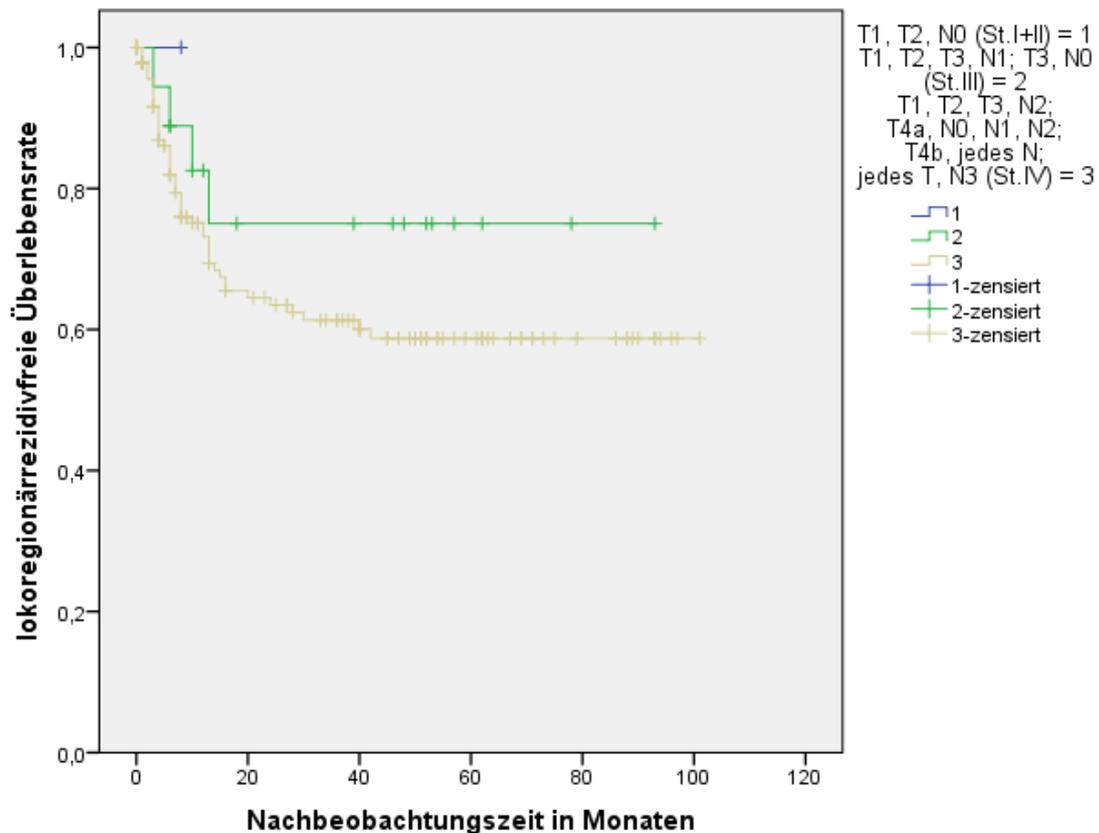


Abb. 20. Einfluss des Tumorstadiums nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) 2009 auf die lokoregionäre Kontrolle
 T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, St. = Stadium

Einfluss des *Grading* auf die lokoregionäre Kontrolle

Schlecht differenzierte Karzinome (G3) haben wider Erwarten eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle als mäßig und gut differenzierte Karzinome ($p = 0,037$ (*Log-rank*)). Abb. 21 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des *Grading* auf die lokoregionäre Kontrolle.

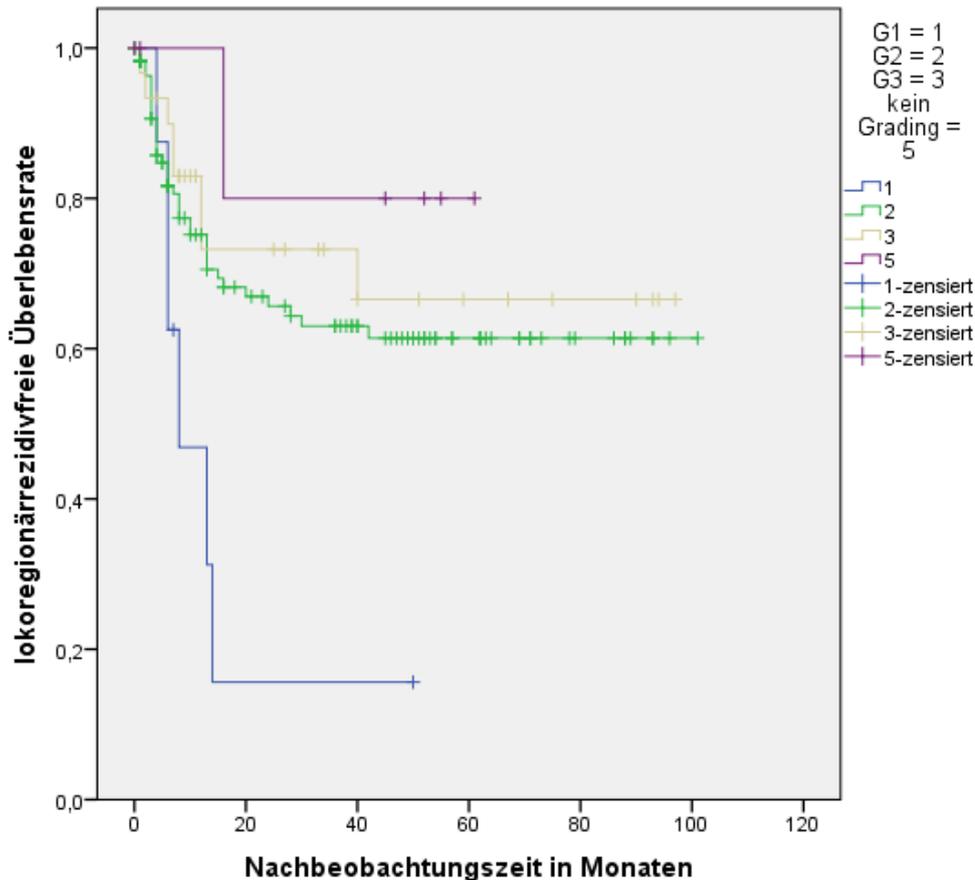


Abb. 21. Einfluss des histopathologischen Grading (G) auf die lokoregionäre Kontrolle

III.14.3.2 Einfluss der Therapieparameter auf die lokoregionäre Kontrolle

Einfluss des PTV 1 auf die lokoregionäre Kontrolle

Das PTV 1 hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,010$ (Log-rank)) auf die lokoregionäre Kontrolle. Patienten, die ein Planungszielvolumen oberhalb des Medianwertes von 184 hatten, haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, ein lokoregionäres Rezidiv zu bekommen als solche, die Planungszielvolumina unterhalb oder gleich des Medianwertes hatten. Der Einfluss des PTV 1 auf die lokoregionäre Kontrolle wird in Abb. 22 ersichtlich.

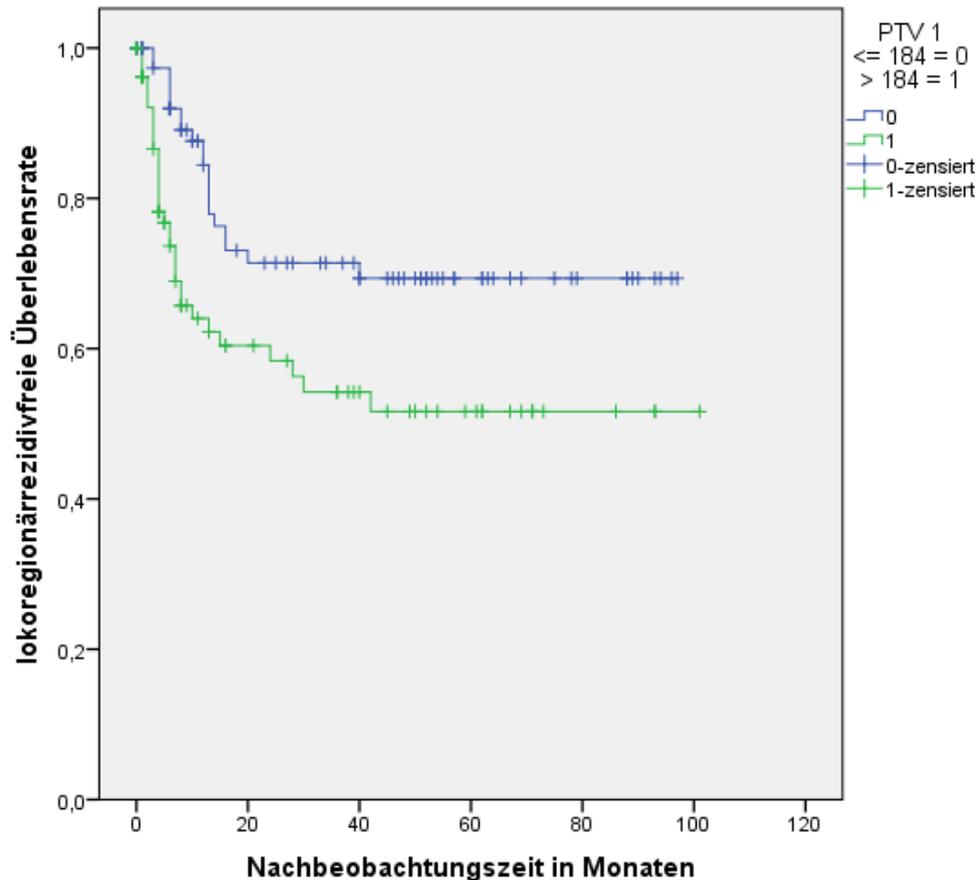


Abb. 22. Einfluss des *Planning Target Volume* PTV 1 auf die lokoregionäre Kontrolle

Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokoregionäre Kontrolle

Die Art der simultanen Chemotherapie hat keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,079$ (*Log-rank*)) auf die lokoregionäre Tumorkontrolle. Patienten, die ein anderes als eines der drei simultanen Standardchemotherapieschemata erhielten, haben jedoch eine tendenziell geringere lokoregionäre Kontrolle. Der Median dieser Patientensubgruppe liegt bei nur 10 Monaten (95 %-KI 0-30,932). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 23 stellt den Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokoregionäre Kontrolle übersichtlich dar.

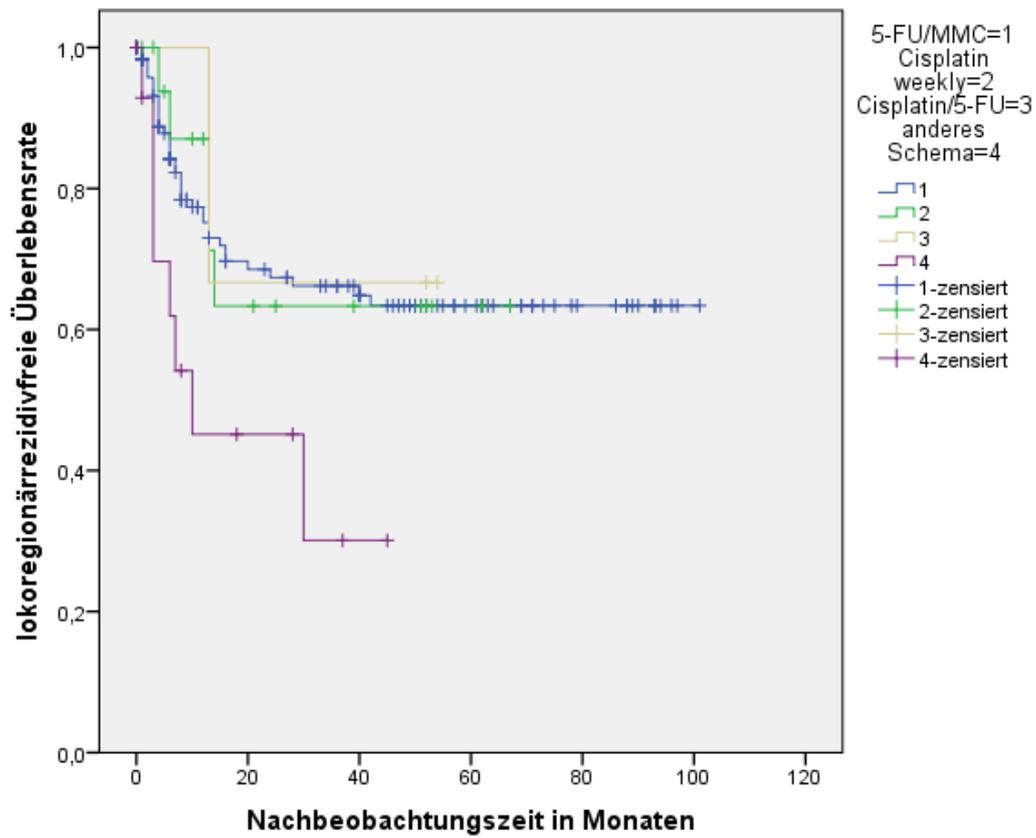


Abb. 23. Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokoregionäre Kontrolle
5-FU = 5-Fluorouracil, MMC = Mitomycin C

III.14.4 Einfluss der Variablen auf die lokale Kontrolle

Der Einfluss der erfassten Variablen mit den definierten *cut-offs* auf die lokale Kontrolle durch Berechnung des HR und des dazugehörigen 95 %-KI sowie des p-Wertes veranschaulicht Tabelle 9.

Tabelle 9. Univariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokale Kontrolle

HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, w = weiblich, m = männlich, BMI = Body-Mass-Index, Hb = Hämoglobin, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, UICC = Union Internationale Contre le Cancer, G = histopathologisches Grading, PTV 1 = Planning Target Volume 1, EUD = Equivalent Uniform Dose

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

*Die Voraussetzung der proportionalen Hazards ist nicht gegeben.

Variable (<i>cut-off</i>)	Lokale Kontrolle	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Geschlecht (w gegen m)*	0,793 (0,380-1,653)	0,536
Alter (<= 62 gegen > 62)*	0,745 (0,404-1,373)	0,345
Alter (< 70 gegen >= 70)*	1,003 (0,494-2,036)	0,994
BMI (<= 22,78 gegen > 22,78)*	0,823 (0,453-1,498)	0,525
Hb (< 12 (w)/ < 14 (m) gegen >= 12 (w)/ >= 14 (m))*	0,823 (0,450-1,504)	0,527
<u>Primärtumorlokalisation:</u>		
Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	3,201 (0,975-10,516)	0,055
Andere Lokalisationen gegen Oropharynx*	0,743 (0,375-1,475)	0,396
T (T1-3 gegen T4)	2,281 (1,204-4,321)	0,011
N (N1-3 gegen N0)*	1,538 (0,712-3,322)	0,273
Stadium nach UICC (II-III gegen IV)*	1,478 (0,528-4,137)	0,457
G2-3 gegen G1*	3,715 (1,554-8,882)	0,003
G1-2 gegen G3*	0,639 (0,269-1,514)	0,308
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)	1,781 (0,971-3,268)	0,062
Gesamt-EUD (<= 67,2 gegen > 67,2)*	1,188 (0,652-2,163)	0,574
Chemotherapie (nicht platinhaltig gegen platinhaltig)*	1,010 (0,426-2,394)	0,982
Gesamtbehandlungszeit (<= 52 Tage gegen > 52 Tage)*	1,015 (0,428-2,405)	0,974
Toxizität (< Grad 3 gegen Grad 3)	1,919 (0,943-3,907)	0,072
Kein <i>node-picking</i> gegen <i>node-picking</i>	0,728 (0,286-1,850)	0,505

III.14.4.1 Einfluss der Tumorcharakteristika auf die lokale Kontrolle

Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokale Kontrolle

Der Einfluss der Primärlokalisierung des Tumors ist auch hinsichtlich der lokalen Kontrolle signifikant ($p = 0,004$ (*Log-rank*)). Abb. 24 veranschaulicht den Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokale Kontrolle.

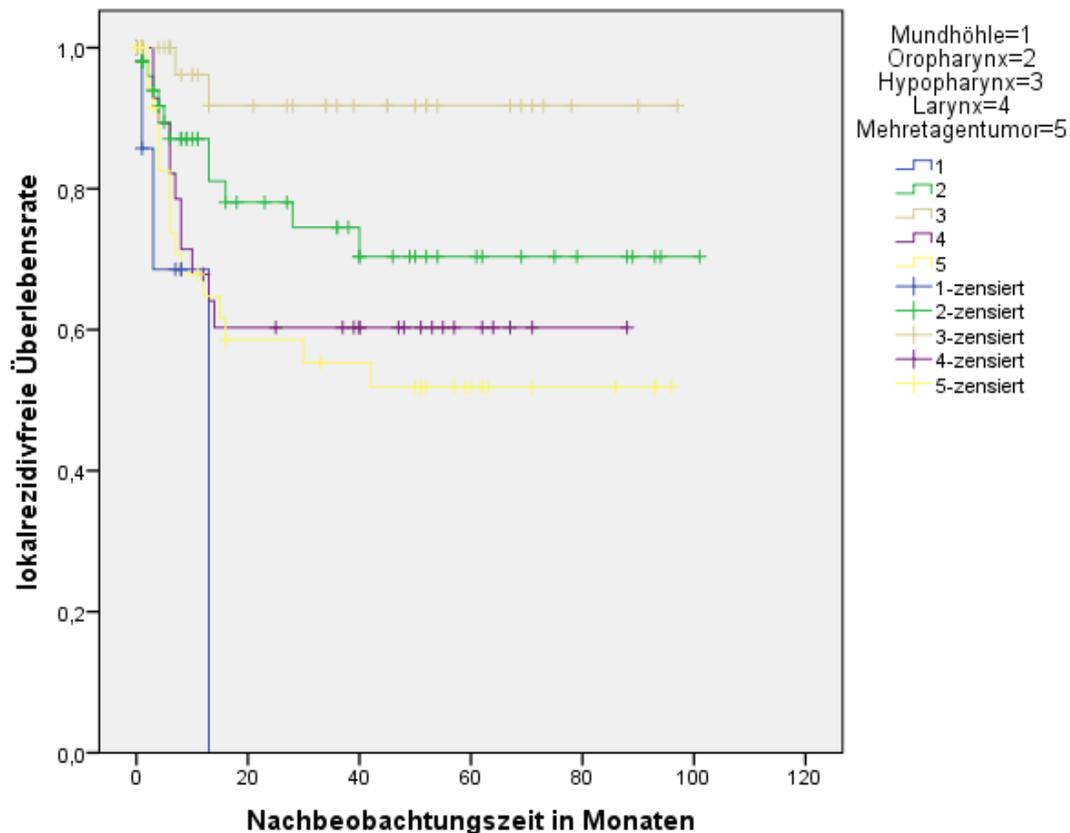


Abb. 24. Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokale Kontrolle

Einfluss des T-Stadiums (TNM) auf die lokale Kontrolle

Der Einfluss des T-Stadiums auf die lokale Kontrolle ist nicht signifikant ($p = 0,116$ (*Log-rank*); $n = 164$, da bei einem Patienten das T-Stadium unbekannt ist). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 25 stellt den Einfluss des T-Stadiums auf die lokale Kontrolle grafisch dar.

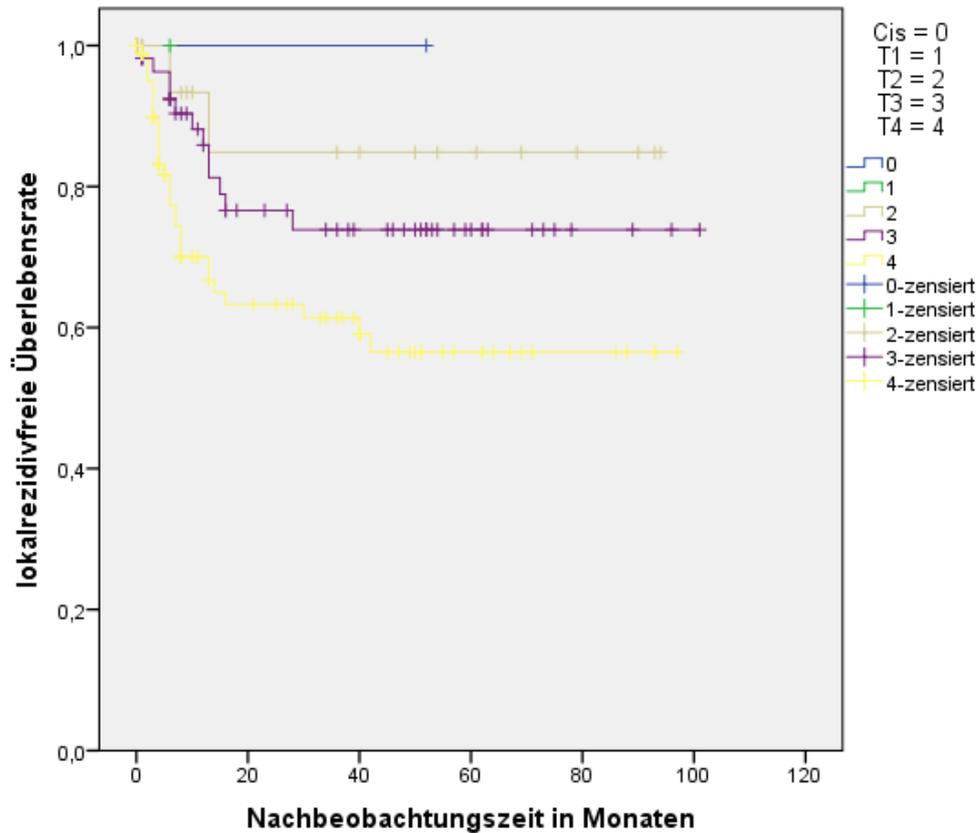


Abb. 25. Einfluss des T-Stadiums (TNM) auf die lokale Kontrolle
Cis = Carcinoma in situ, T = Primärtumor

Einfluss des *Grading* auf die lokale Kontrolle

Das *Grading* hat einen signifikanten Einfluss ($p = 0,011$ (*Log-rank*)) auf die lokale Kontrolle, jedoch, wie auch bzgl. der lokoregionären Kontrolle, mit der schlechtesten lokalen Kontrolle für G1 Tumoren. Abb. 26 veranschaulicht den Einfluss des *Grading* auf die lokale Kontrolle.

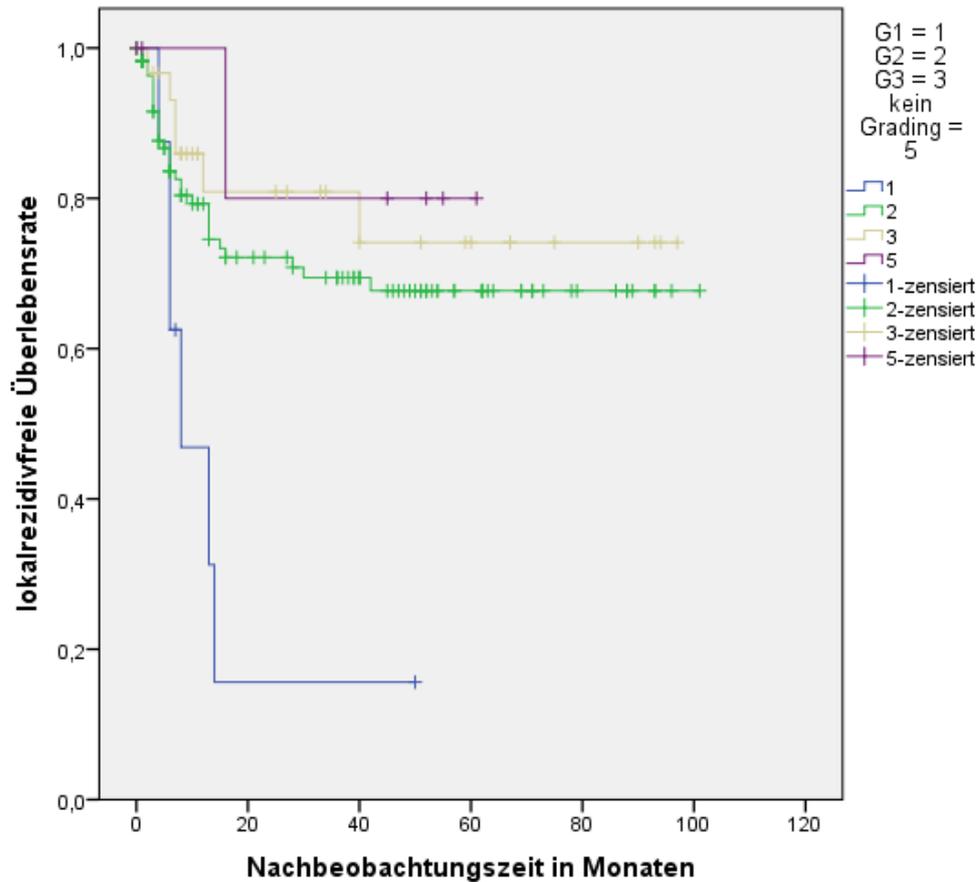


Abb. 26. Einfluss des histopathologischen *Grading* (G) auf die lokale Kontrolle

III.14.4.2 Einfluss der Therapieparameter auf die lokale Kontrolle

Einfluss des PTV 1 auf die lokale Kontrolle

Das PTV 1 hat keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,056$ (*Log-rank*)) auf die lokale Kontrolle, es zeigt sich jedoch ein deutlicher Trend. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 27 zeigt diesen Trend auf.

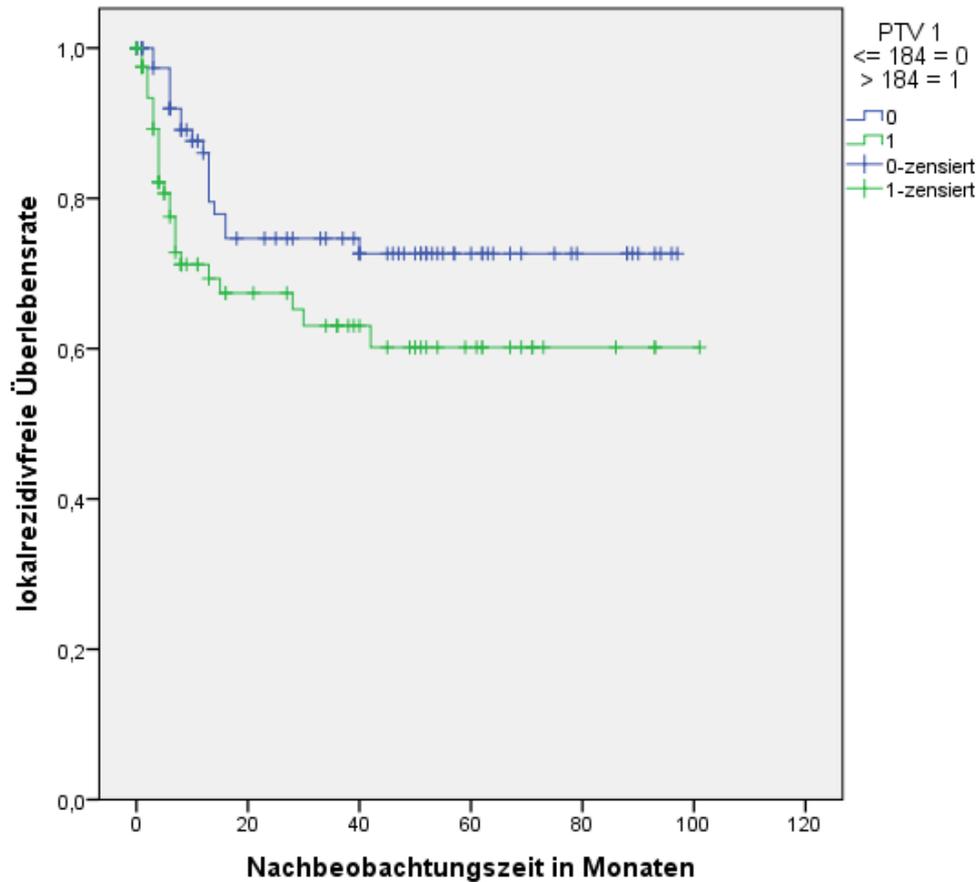


Abb. 27. Einfluss des *Planning Target Volume* PTV 1 auf die lokale Kontrolle

Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle

Auf die lokale Kontrolle hat die Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,358$ (*Log-rank*)). Abb. 28 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle.

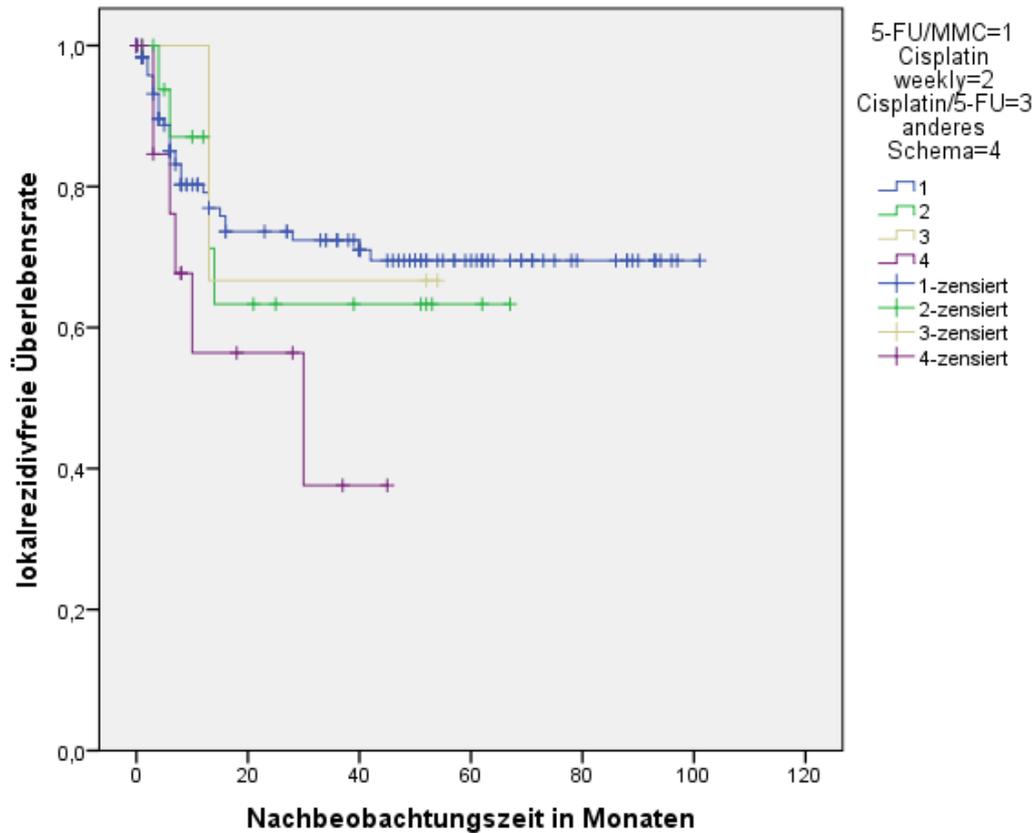


Abb. 28. Einfluss der Art der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle
5-FU = 5-Fluorouracil, MMC = Mitomycin C

III.15 Multivariate Analyse

In der univariaten Analyse hatten insgesamt zehn Variablen einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Endpunkte. Diese wurden folglich in die multivariate Analyse eingeschlossen. Den Einfluss der in der univariaten Analyse signifikanten Variablen mit den definierten *cut-offs* auf die untersuchten Endpunkte durch Berechnung des HR und des dazugehörigen 95 %-KI sowie des p-Wertes in der multivariaten Analyse veranschaulichen Tabellen 10-13.

Tabelle 10. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das Gesamtüberleben

HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, Hb = Hämoglobin, w = weiblich, m = männlich
Der fettgedruckte Wert hebt den statistisch signifikanten p-Wert < 0,05 hervor.

Variable (<i>cut-off</i>)	Gesamtüberleben	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Hb (< 12 (w)/ < 14 (m) gegen >= 12 (w)/ >= 14 (m))	0,689 (0,467-1,016)	0,060
<u>Primärtumorlokalisation:</u> Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	3,863 (1,922-7,764)	0,000

Tabelle 11. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf das krankheitsfreie Überleben

HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, w = weiblich, m = männlich, PTV 1 = *Planning Target Volume 1*

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

Variable (<i>cut-off</i>)	Krankheitsfreies Überleben	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
Geschlecht (w gegen m)	0,598 (0,342-1,047)	0,072
<u>Primärtumorlokalisation:</u> Andere Lokalisationen gegen Mundhöhle	3,709 (1,452-9,476)	0,006
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)	2,196 (1,331-3,622)	0,002

Tabelle 12. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokoregionäre Kontrolle

HR = Hazard Ratio, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, T = Primärtumor, PTV 1 = *Planning Target Volume 1*

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

Variable (<i>cut-off</i>)	Lokoregionäre Kontrolle	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
T (T1-3 gegen T4)	2,273 (1,248-4,137)	0,007
<i>Grading</i> (G2-3 gegen G1)	4,296 (1,748-10,555)	0,001
PTV 1 (<= 184 gegen > 184)	2,103 (1,164-3,797)	0,014

Tabelle 13. Multivariate Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die lokale Kontrolle

HR = *Hazard Ratio*, 95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall, T = Primärtumor

Die fettgedruckten Werte heben die statistisch signifikanten p-Werte < 0,05 hervor.

Variable (<i>cut-off</i>)	Lokale Kontrolle	
	HR (95 %-KI)	p-Wert (HR)
T (T1-3 gegen T4)	2,339 (1,234-4,435)	0,009
Grading (G2-3 gegen G1)	3,916 (1,632-9,397)	0,002

III.16 Analyse der lokoregionären Rezidive

III.16.1 Anteil Rezidive am Patientenkollektiv

Insgesamt hatten am Ende der Datenerfassung (31. Mai 2017) 51 von 165 behandelten Patienten ein lokoregionäres Rezidiv. Abb. 29 stellt den prozentualen Anteil der Rezidive am Patientenkollektiv grafisch dar.

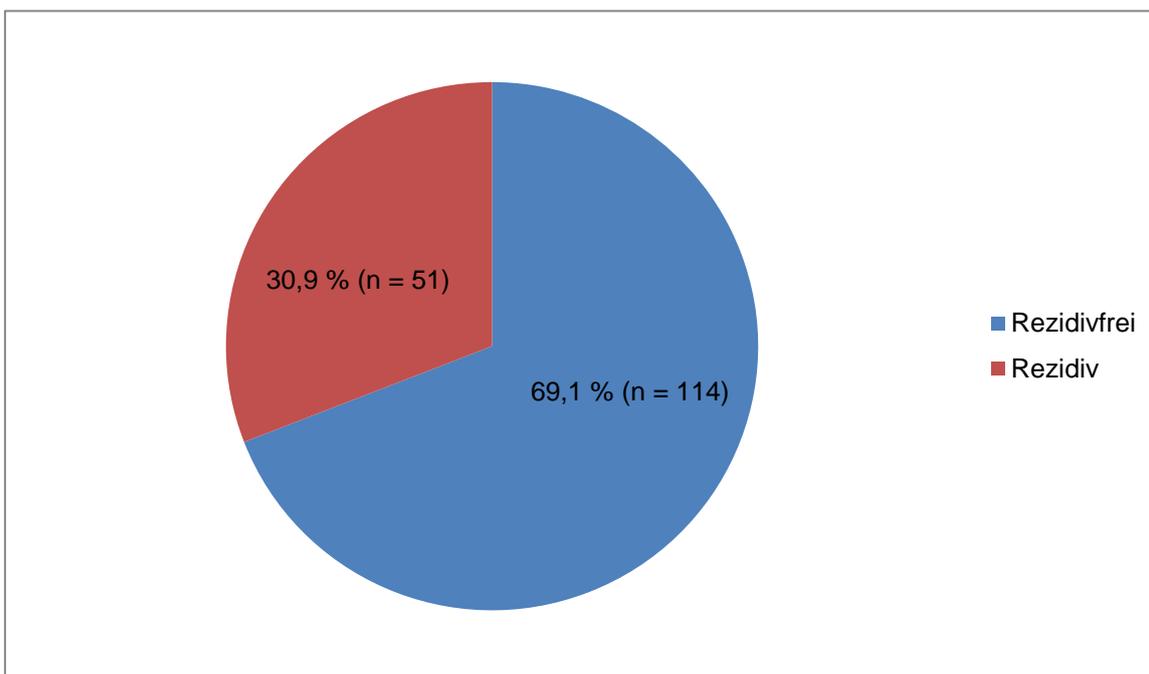


Abb. 29. Prozentualer Anteil der Rezidive am Patientenkollektiv
n = Anzahl

III.16.2 Verteilung der Rezidive

Unter den 51 Rezidivpatienten hatten 26 Patienten ein isoliertes Lokalrezidiv und vier Patienten eine isolierte Lymphknotenmetastase. Die restlichen 21 Patienten hatten ein kombiniertes Rezidiv, davon hatten sieben Patienten ein Lokalrezidiv und eine Lymphknotenmetastase, andere sieben Patienten ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen, vier Patienten eine Lymphknotenmetastase und Fernmetastasen. Drei Patienten hatten sowohl ein Lokalrezidiv, eine Lymphknotenmetastase als auch Fernmetastasen. Abb. 30 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Rezidive.

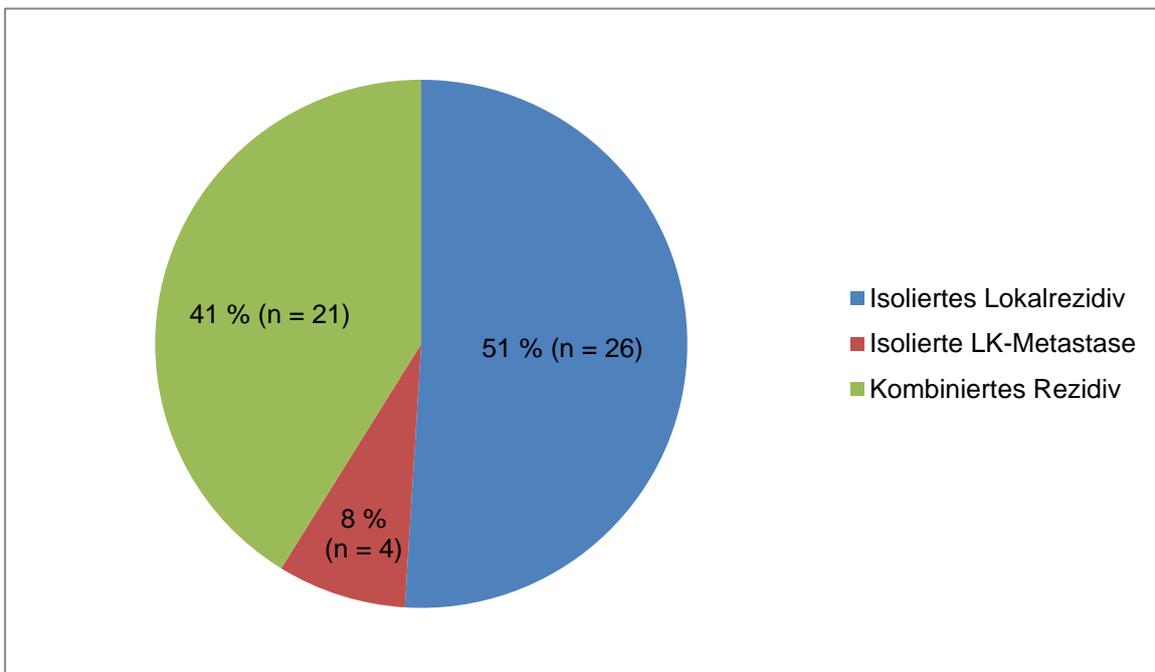


Abb. 30. Prozentuale Verteilung der Rezidive
LK = Lymphknoten, n = Anzahl

III.16.3 Häufigkeitsverteilung der Primärtumorlokalisation der rezidierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

In Tabelle 14 wird ersichtlich, dass die meisten rezidierten Tumoren von Mehretagenkarzinomen ausgingen, gefolgt von Oropharynxkarzinomen. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv entwickelte knapp die Hälfte aller Patienten mit einem Mehretagenkarzinom und ca. ein Viertel aller Patienten mit einem Oropharynxkarzinom ein Rezidiv. Auffällig ist, dass lediglich vier

Rezidivtumoren von Hypopharynxkarzinomen ausgingen. Sie machen mit einem Anteil von nur 12,9 % an allen Hypopharynx-Tumorpatienten im Vergleich mit den vier anderen Lokalisationen den geringsten Anteil im Patientenkollektiv aus.

Tabelle 14. Häufigkeitsverteilung der Primärtumorlokalisation der rezidierten Tumoren und Anteil dieser an der korrespondierenden Primärtumorlokalisation des gesamten Patientenkollektivs

<i>Variable</i>	<i>Rezidiv-patienten-anzahl (n = 51)</i>	<i>Anteil (%)</i>	<i>Anteil Rezidive an der Primärtumorlokalisation des gesamten Patientenkollektivs (%)</i>
<u>Primärtumorlokalisation:</u>			
Mundhöhle	3	5,9	33,3
Oropharynx	14	27,5	25,9
Hypopharynx	4	7,8	12,9
Larynx	11	21,6	35,5
Mehretagentumor	19	37,3	47,5

III.16.4 Häufigkeitsverteilung des *node-picking* der rezidierten Primärtumoren

Sechs Rezidivpatienten (11,8 %) erhielten ein *node-picking*.

III.16.5 Erfasste Volumina und Dosen durch die Rezidivtumoren

Die meisten Rezidivtumoren traten innerhalb des PTV *Boost* auf, wobei die Mehrheit der Rezidivtumoren nicht von der 95 %-Isodose umschlossen wurde. Die mediane rezidiv-umschließende Absolutdosis betrug 66,5 Gy und die mediane Gesamt-EUD 67,1 Gy. Tabelle 15 bietet eine Übersicht der erfassten Volumina und Dosen durch die Rezidivtumoren.

Tabelle 15. Häufigkeitsverteilung PTV *Boost*-Erfassung und Isodosenerfassung sowie rezidiv-umschließende Absolutdosis und Gesamt-EUD

PTV = *Planning Target Volume*, Gy = *Gray*, EUD = *Equivalent Uniform Dose*

* Bei zwei Patienten war die Isodosenerfassung nicht beurteilbar.

*1Bei drei Patienten war die Isodose nicht evaluierbar.

<i>Variable</i>	<i>Rezidivpatientenanzahl (n = 51)</i>	<i>Anteil (%)</i>
Rezidiv innerhalb des PTV <i>Boost</i>	38	74,5
Rezidiv marginal im PTV <i>Boost</i>	6	11,8
Rezidiv außerhalb des PTV <i>Boost</i>	7	13,7
Isodosenerfassung zu 95 %*	22	44,9
Isodosenerfassung < 95 %*	27	55,1
<i>Variable</i>	<i>Median (Range)</i>	
Rezidiv-umschließende Absolutdosis*1	66,5 Gy (21-70,56)	
Gesamt-EUD	67,1 Gy (61,9-70,1)	

III.16.5.1 PTV *Boost*-Erfassung

Bei vier der 38 im PTV *Boost* liegenden Rezidive gilt es zu beachten, dass darunter drei Patienten waren, bei denen der Primärtumor im vorderen Zungendrittel lag und einer, bei dem der Primärtumor im mittleren Zungendrittel lag (vordere Zungenhälfte). Bei einem der sechs marginal im PTV *Boost* liegenden Rezidive lag der Primärtumor im mittleren Zungendrittel. Bei fünf von insgesamt neun Patienten mit Mundhöhlenkarzinom lag der Tumor damit im Bereich der beweglichen Zunge.

Bei einem der sieben Patienten, deren Rezidiv außerhalb des PTV *Boost* lag, handelte es sich um ein Lymphknotenrezidiv im adjuvanten therapierten Lymphabfluss.

III.16.5.2 Isodosenerfassung

Bei 22 Patienten umschloss die 95 %-Isodose die Ausdehnung des lokoregionären Rezidivs, bei 27 und damit mehr als der Hälfte der Patienten traf das nicht zu. Bei zwei Patienten war die Dosiserfassung nicht beurteilbar, da eine Re-Planung mit neuem Planungs-CT erfolgte.

III.16.5.3 Rezidiv-umschließende Absolutdosis

Der Median der rezidiv-umschließenden Absolutdosis liegt bei 66,5 Gy mit einer Spannweite von 21 Gy bis 70,56 Gy. Bei drei Patienten war die Isodose aufgrund einer Re-Planung nicht evaluierbar.

III.17 Verlauf nach Rezidivdiagnose/Salvage-Therapie

Tabelle 16 zeigt den weiteren therapeutischen Verlauf der Patienten nach deren Rezidivdiagnose auf.

Tabelle 16. Verlauf nach Rezidivdiagnose

<i>Variable</i>	<i>Rezidivpatientenanzahl (n = 51)</i>	<i>Anteil (%)</i>
Chemotherapie	17	33,3
Radiochemotherapie	5	9,8
<i>Best supportive care</i>	12	23,5
Operation	11	21,6
Operation + Chemotherapie	3	5,9
Unbekannt	3	5,9

IV Diskussion

Obwohl 15-50 % der Patienten mit einem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom Rezidive entwickeln, ist relativ wenig über die Rezidivmuster nach IMRT und deren Korrelation mit den Behandlungsparametern bekannt [53]. Die Problematik bei den Studien zu Rezidivmustern liegt in deren signifikanten Beeinflussung durch mehrere Faktoren. Dazu zählen neben der Expertise des jeweiligen Behandlungszentrums die unterschiedlichen Methoden zur Evaluation von Rezidivlokalisationen und die unterschiedlichen Qualitäten in der Anwendung der Radiotherapie [54, 55]. Um differenzieren zu können, ob die Rezidive wegen einer suboptimalen Radiotherapie oder wegen einer Resistenz gegenüber dieser entstehen, muss eine adäquate Strahlentherapie gewährleistet sein. Der monozentrische Typ der vorliegenden Analyse, in welcher alle Patienten nach einer einheitlichen Methode behandelt wurden, minimiert den Störfaktor der Qualitätsunterschiede, die in verschiedenen Behandlungszentren zu beobachten sind [53]. Die Ergebnisse der Analyse liefern daher eine verlässliche Evaluation der in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen angewandten IMRT von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen.

Die IMRT ist heute eine standardisierte Bestrahlungsmethode von Kopf-Hals-Tumoren in der Radioonkologie. Trotz dieser hochpräzisen Therapie ist, wie am Beispiel der vorliegenden Auswertung zu sehen, das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit einer 2- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 56,2 % bzw. 37,0 % schlecht. Die Studienkohorte von 165 Patienten ist mit dieser Rate, einem medianen *Follow-up* von 25 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 35 Monaten repräsentativ und vergleichbar mit relevanten internationalen Studien zur primären Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse sprechen für ein vergleichbares Therapieergebnis wie in anderen Kliniken. Anhang 1 veranschaulicht das Patientenkollektiv mit den Überlebenszeitendpunkten im Vergleich mit den großen randomisierten Studien zur Radiochemotherapie.

Die Metaanalyse von Pignon et al. zeigte, dass die zur Radiotherapie simultan verabreichte Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben sowie auf die lokoregionäre Kontrolle hat. Die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Überlebensrate ist mit 49,2 % geringer als mit 66,5 % in der vorliegenden Analyse [26]. Die amerikanische RTOG-Studie 0522 von Ang et al. mit einem medianen *Follow-up* von 3,8 Jahren hat eine 3-Jahres-lokoregionärrezidivfreie Überlebensrate von 80,1 %, womit sie höher liegt als in der vorliegenden Analyse [56]. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten können durch die in den Studien verschiedenen vorkommenden Primärtumorlokalisationen erklärt werden. Die 2-Jahres-lokoregionärrezidivfreie Überlebensrate der vorliegenden Analyse ist mit 65,0 % im Vergleich zu den anderen Studien relativ gering. Mit einer lokoregionären Rezidivrate von 30,9 % treten insgesamt mehr lokoregionäre Rezidive auf als in der Literatur. Die Ursache dafür kann zum einen an den in der vorliegenden Auswertung lokoregionär weit fortgeschrittenen Primärtumoren liegen, zum anderen an den vorkommenden Primärtumorlokalisationen. Wie Tabelle 14 im Ergebnisteil zu entnehmen ist, rezidivieren Mehretagenkarzinome, die einen Anteil von 24,2 % an den Primärtumoren ausmachen, mit einem Rezidivpatientenanteil von 37,3 % am häufigsten. Knapp die Hälfte aller Patienten mit einem Mehretagenkarzinom entwickelt im Verlauf ein Rezidiv. Dies hängt sicher mit der Ausbreitung der Mehretagenkarzinome über mehrere anatomische Etagen und damit einer meist beträchtlichen Tumorgroße zusammen. Abb. 3 im Ergebnisteil veranschaulicht, dass die meisten Tumoren bei Primärdiagnose bereits lokoregionär weit fortgeschritten waren. Mit Abstand am häufigsten lag Stadium IV mit 87,9 % vor. Dies liegt unter anderem daran, dass Patienten mit niedrigeren Stadien einer Operation mit ggf. adjuvanter Therapie unterzogen wurden. Eine Radiochemotherapie, wie sie in der vorliegenden Analyse für alle Patienten homogen durchgeführt wurde, wurde meist in fortgeschrittenen Tumorstadien indiziert. Im Vergleich dazu lag der Anteil an Tumoren im Stadium IV in Studien mit einer geringeren Rezidivrate als in der vorliegenden Analyse beispielsweise wie folgt: Yao et al. [57] hatten mit einer Rezidivrate von 7,3 % einen Anteil von 68,7 %. In der Studie von Schoenfeld et al. [58] mit einer

lokoregionären Rezidivrate von 10 % lag der Anteil an Tumoren im Stadium IV bei 64 %. Daly et al. [59] hatten mit einer Rezidivrate von 10,1 % einen Anteil von 74 %. Die vorliegende Analyse weist folglich im internationalen Vergleich viele Tumoren in lokoregionär weit fortgeschrittenen Stadien auf, womit die relativ hohe Rezidivrate erklärt werden kann. Eine Übersicht der lokoregionären Rezidivraten in relevanten Studien zur Rezidivanalyse nach IMRT bietet Anhang 2.

Die strenge Selektion der Kopf-Hals-Tumorpatienten mit Hilfe von klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien führte in der vorliegenden Analyse zu einer homogenen Studienkohorte von 165 Patienten. Sie weist eine übliche Geschlechts- und Altersverteilung auf (siehe Tabelle 3 im Ergebnisteil). Das männliche Geschlecht ist wie in der Literatur deutlich häufiger von allen vier Tumorlokalisationen betroffen als das weibliche [1]. Der Altersmedian entspricht mit 62 Jahren dem aller Kopf-Hals-Tumorpatienten in ganz Deutschland [2]. Wie Abb. 2 im Ergebnisteil zeigt, ist das *Follow-up* von sieben Patienten aufgrund einer fehlenden Nachsorge nicht vorhanden, was zu einer höheren statistischen Unsicherheit führt. Das Versterben von 18 Patienten innerhalb von drei Monaten nach der Radiochemotherapie bzw. nach der ersten Tumornachsorge führt zu einer unklaren Rezidivsituation dieser Patienten und somit zu einer weiteren Verzerrung. Die 2-Jahres-Nachsorge ist wichtig, da in diesem Zeitraum etwa 90 % der Rezidive von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach initialer Behandlung des Primärtumors auftreten [60]. Abb. 6 im Ergebnisteil zeigt, dass dieses Charakteristikum auch auf das Patientenkollektiv der vorliegenden Auswertung zutrifft, was wiederum für einen validen Datensatz der Analyse spricht. Es wird ersichtlich, dass fast alle lokoregionären Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre der Nachbeobachtungszeit aufgetreten sind. Deshalb ist die Kontrolle der Erkrankung nach zwei Jahren ein wichtiger Richtwert für die Wirksamkeit der Therapie. Mit der in der vorliegenden Analyse angestrebten Minimalnachsorgezeit von zwei Jahren wurden folglich die meisten Rezidive erfasst. Die Definition der Zeiträume erfolgte in Anlehnung an vorherige Studien. Linge et al. analysierten z. B. in einer multizentrischen, retrospektiven

Studie des DTKK eine homogene Kohorte von 158 Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach definitiver Radiochemotherapie mit einem minimalen *Follow-up* von zwei Jahren [50]. Die Frage nach der Einführung einer routinemäßigen FDG-PET/CT-Nachuntersuchung in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen zur Detektion von Frührezidiven sollte im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit in den ersten zwei Jahren diskutiert werden; so wurden in der Studie von Leeman et al. durch eine routinemäßige Ganzkörper FDG-PET/CT-Untersuchung die meisten solitären Fernmetastasen bei asymptomatischen Patienten gefunden [53]. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte in dem Patientenkollektiv von Gupta et al. routinemäßig durch eine FDG-PET/CT-Bildgebung sechs bis zwölf Wochen nach Therapieende, die Patienten in der vorliegenden Analyse erhielten eine Schnittbildgebung (CT/MRT) sechs Wochen nach Therapieende nur bei N+ Status (TNM) [61]. Bei der routinemäßigen frühen Durchführung eines FDG-PET/CT besteht die Gefahr eines falsch-positiven Ergebnisses durch vermehrte FDG-Aufnahme im Bereich von postradiotherapeutisch entzündetem Gewebe, wohingegen durch den Verzicht auf ein FDG-PET/CT falsch-negative Ergebnisse durch Nichterfassen von Frührezidiven in einem CT/MRT auftreten können. Die in der SOP festgelegte Nachsorgestrategie in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen ist in Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Analyse im Vergleich mit anderen Kliniken ausreichend.

In der vorliegenden Auswertung erlitten 8 % der Rezidivpatienten ein isoliertes regionäres Rezidiv. Diese Anzahl stimmt mit der Literatur überein. So erlitten in der Studie von Lambrecht et al. 6,2 % der Rezidivpatienten ein isoliertes regionäres Rezidiv [62]. Isolierte regionäre Rezidive nach definitiver Radio-(chemo-)therapie sind also selten.

Dank des relativ großen, repräsentativen Patientenkollektivs und der hohen lokoregionären Rezidivrate von 30,9 % ergaben sowohl die univariate als auch die multivariate Überlebenszeitanalyse signifikante Zusammenhänge.

Ein Hb-Wert unterhalb der Normgrenze vor Therapiebeginn zeigt einen signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Abb. 8 im Ergebnisteil). Auch in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben ist ein negativer Trend zu sehen. 56,4 % der Patienten waren vor Therapiebeginn anämisch. Dieser Anteil an anämischen Patienten kann in einer Mangelernährung durch Dysphagie aufgrund des Tumors im oberen Aerodigestivtrakt begründet sein. Außerdem kann der beim Patientenkollektiv typische Konsum von Alkohol zu einem niedrigen Hb-Wert der Patienten beitragen. Eine weitere Erklärung dafür, dass mehr als die Hälfte der Patienten anämisch war, können die im Patientenkollektiv vorherrschenden fortgeschrittenen und somit konsumierenden Tumorerkrankungen sein. Bei einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck steigt die Strahlenresistenz [63, 64]. Sowohl das fortgeschrittene Tumorleiden als auch die anämiebedingte Hypoxie mit der daraus resultierenden Strahlenresistenz tragen zur Erklärung für die relativ hohe Rezidivrate des untersuchten Patientenkollektivs bei. Auch Hoff et al. konnten in einer Metaanalyse von 2012 nachweisen, dass der Hb-Wert unter der Radiatio einen prognostischen Einfluss auf das Therapieergebnis hat [65].

Die unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen haben einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch auf das krankheitsfreie Überleben, auf die lokoregionäre und die lokale Kontrolle besteht ein signifikanter Einfluss. Abb. 9, 15, 18 und 24 im Ergebnisteil zeigen, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom das schlechteste Therapieergebnis haben. Diese Karzinome scheinen auf den ersten Blick am aggressivsten zu sein. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Mundhöhlenkarzinome nur primär radiotherapiert werden, wenn sie als inoperabel eingestuft werden. Außerdem sind sie nur mit einem Anteil von 5,5 % des Patientenkollektivs vertreten. In allen oben genannten Abb. wird zudem deutlich, dass Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom am wenigsten Rezidive oder Fernmetastasen aufweisen und Mehretagenkarzinome am ehesten rezidivieren. Im Vergleich hierzu fanden Leeman et al. ebenfalls heraus, dass die unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom hatten in deren Studie nach fünf

Jahren eine kumulative Inzidenz eines Lokalrezidivs von 21,3 % und eines regionären Rezidivs von 8,4 %, allerdings nach postoperativer IMRT, was im Vergleich zu der vorliegenden Analyse beachtet werden muss. Ein Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Auswertung besteht in Bezug auf die Patienten mit Hypopharynxkarzinomen, die in der Literatur das schlechteste *Outcome* haben und zum Vergleich in der Studie von Leeman et al. mit 30,1 % die höchste Fernmetastasenrate und mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 48,9 % die geringste Gesamtüberlebensrate aufweisen [53].

Das Patientenkollektiv zeigt eine relativ gute Toleranz gegenüber der applizierten Radiochemotherapie auf. Es gab keinen Patienten, der eine akute radiogene Toxizität erlitt, die größer als Grad 3 war. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der komplette Erhalt der Therapie ein Einschlusskriterium darstellte. Dieses Ergebnis ist einer der nachgewiesenen Vorteile der IMRT gegenüber der konformalen Radiotherapie, der sich hier bestätigt. Die akute radiogene Toxizität scheint einen Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie auf das krankheitsfreie Überleben zu haben (siehe Abb. 10 und 17 im Ergebnisteil). Die wahrscheinlichste Ursache hierfür ist, dass die vermehrte Toxizität durch das benötigte größere Bestrahlungsvolumen bei einem größeren Tumor zustande kommt, es besteht also eine Reflexion des Bestrahlungsfeldes durch einen größeren Tumor. Größere Tumoren wiederum haben einen Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie auf das krankheitsfreie Überleben. Der Einfluss der Toxizität ist also wahrscheinlich abhängig vom T-Stadium (TNM) und nicht eigenständig zu werten. Die zweite Erklärung für diesen Zusammenhang ist eine vermutlich geringere Compliance der Patienten bei auftretenden radiogenen Nebenwirkungen.

Das *node-picking* scheint einen ähnlichen Einfluss zu haben. Ob das bessere Gesamtüberleben nach *node-picking* eine Kausalität aufweist, bleibt unklar. Zum einen liegt eine Selektion durch die Voraussetzungen für das *node-picking* (kontrollierter Primarius und Operabilität des Patienten) vor, zum anderen erhielten nur 13,3 % aller Patienten eine solche Intervention, sodass eine hohe statistische Unsicherheit besteht.

Das Geschlecht ist in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben signifikant (siehe Abb. 12 im Ergebnisteil). Hier liegt aber am ehesten eine statistische Unsicherheit aufgrund der Dominanz der männlichen Patienten in der Analyse vor.

Abb. 16 im Ergebnisteil zeigt die bedeutende Signifikanz des Einflusses des PTV 1 auf das krankheitsfreie Überleben. Daraus lässt sich ableiten, dass je weniger Tumormasse vorhanden ist, desto besser ist das krankheitsfreie Überleben.

Wie Abb. 19 im Ergebnisteil zeigt, hat das T-Stadium (TNM) einen signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle. Patienten mit T4-Tumoren haben in der vorliegenden Analyse erwartungsgemäß die geringste lokoregionärrezidivfreie Überlebensrate. Dieses Ergebnis führt wahrscheinlich zur Verfälschung durch einen höheren Stellenwert gegenüber einigen anderen Variablen wie das *Grading* und das PTV 1 in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle. Der signifikante Einfluss des PTV 1 auf die lokoregionäre Kontrolle spiegelt vermutlich die Abhängigkeit des PTV 1 von der Tumormasse wider (siehe Abb. 22 im Ergebnisteil). In Bezug auf die lokale Kontrolle gilt das gleiche nur ohne Signifikanz, es besteht ein Trend. Dieser Signifikanzunterschied zwischen den zwei Endpunkten ist am ehesten durch einen Effekt der statistischen Unsicherheit zu erklären.

Abb. 21 und 26 im Ergebnisteil zeigen ein unerwartetes Ergebnis. Schlecht differenzierte Karzinome mit *Grading* G3 haben eine signifikant höhere lokoregionärrezidivfreie sowie lokalrezidivfreie Überlebensrate als mäßig und gut differenzierte Karzinome. Die Ursache dürfte in der geringen Anzahl und der Assoziation mit hohen T-Stadien (TNM) liegen. Unter den acht Patienten mit Tumoren mit *Grading* G1 sind sieben mit T3 oder T4 Tumoren. Die exakten TNM-Stadien der acht gut differenzierten Tumoren sind in Tabelle 17 aufgeschlüsselt. Diese hohen Stadien mit einer deutlichen Überlegenheit von Stadium IV führen in dieser Ausprägung wahrscheinlich zur geringeren lokoregionärrezidiv- und lokalrezidivfreien Überlebensrate.

Tabelle 17. TNM-Stadien der acht gut differenzierten Tumoren des Patientenkollektivs
 G = histopathologisches *Grading*, T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten

G1 Tumoren	TNM
Tumor 1	T4 N4
Tumor 2	T3 N2
Tumor 3	T4 N1
Tumor 4	T4 N1
Tumor 5	T3 N0
Tumor 6	T2 N3
Tumor 7	T3 N4
Tumor 8	T4 N0

Interessant ist der Zusammenhang zwischen der Art der Chemotherapie und der lokoregionären und lokalen Kontrolle. Wie Abb. 23 im Ergebnisteil zeigt, haben Patienten, die ein anderes als eines der drei simultanen Standardchemotherapieschemata erhielten, eine tendenziell höhere lokoregionäre Rezidivrate. Dies kann an dem geringen Anteil dieser Patientensubgruppe von 9,7 % am Patientenkollektiv liegen, könnte aber auch durch die negative Selektion bedingt sein, da Kontraindikationen für die Standardchemotherapie vorlagen. Budach et al. zeigten in einer Metaanalyse von 2006, dass eine Kombination von Cisplatin und 5-FU den größten Vorteil bzgl. des Gesamtüberlebens hat [66].

Insgesamt sind acht von zehn Variablen in der multivariaten Analyse signifikant. Das T-Stadium (TNM) hat in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre und die lokale Kontrolle. Je mehr Primärtumormasse vorliegt, desto geringer sind die lokoregionäre und die lokale Kontrolle. Das PTV 1 hat in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und auf die lokoregionäre Kontrolle. Das PTV 1 reflektiert das T-Stadium; je mehr Tumormasse vorliegt, desto größer ist das Planungszielvolumen. Die Primärtumorlokalisation hat einen

signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie auf das krankheitsfreie Überleben.

Insbesondere Kopf-Hals-Tumoren profitieren aufgrund deren oft asymmetrischen Wachstumsstrukturen und der dadurch bedingten komplex gewählten Planungszielvolumina von einer IMRT. Hinzu kommt der nachbarschaftliche anatomische Bezug zu funktionell bedeutsamen Risikoorganen und Risikostrukturen wie den Speicheldrüsen, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Die IMRT ermöglicht dank der besonders konformalen Zielvolumenkonturierung eine moderate Dosisescalation im Tumorgebiet mit gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane [67]. Diese Eigenschaft führt zur Fragestellung, ob und inwiefern die Anpassung des Planungszielvolumens mit Ausparen von gesundem Gewebe zu marginalen Rezidiven führt [42]. In der Literatur werden signifikante anatomische Veränderungen wie ein Schrumpfen des Primärtumors, ein Rückgang von Lymphknotenmassen sowie ein Gewichtsverlust der Patienten während der IMRT von Kopf-Hals-Tumoren beschrieben [68, 69]. Diese Veränderungen des Körperumfanges, der Zielvolumina und der Risikoorgane bei der IMRT können einen Einfluss auf die Dosisverteilung des Zielvolumens und der Risikoorgane haben. Dieser Einfluss wiederum ist eine mögliche Ursache für die vor allem marginale Rezidiventstehung und für das Auftreten von Spättoxizitäten [41, 67]. Eine zunehmend kritische Bedeutung gewinnen hierbei die genaue Definition und Konturierung der Zielvolumina inklusive der Sicherheitssäume (CTV und PTV), die Qualität der Planungsbildgebung, die Patientenlagerung sowie die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden Lymphabflusswege.

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Rezidivmuster der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome in Zusammenhang mit der applizierten Therapie. Knapp drei Viertel der lokoregionären Rezidive (74,5 %) in der vorliegenden Auswertung befinden sich innerhalb des PTV *Boost*, d. h. im Hochdosisbereich, sodass von einer Resistenz der Primärtumoren gegenüber der Radiotherapie, welcher Ursache auch immer, auszugehen ist. Verglichen mit vorherigen Studien in der Literatur liegt der Rezidivanteil im PTV *Boost*

damit im unteren Bereich. Nur Chao et al. [43], Thorstad et al. [70] und Bayman et al. [52] weisen einen geringeren Anteil von Rezidiven im PTV *Boost* auf. Anhang 2 stellt lokoregionäre Rezidivmuster nach definitiver IMRT von vergleichbaren relevanten Studien gegenüber. Der Vergleich der Studien ist neben der unterschiedlichen Beschreibung des Zielvolumens außerdem aufgrund der heterogenen Studienpopulationen und der unterschiedlichen Methoden, lokoregionäre Rezidive zu klassifizieren, schwierig. Eine Übereinstimmung aller Studien ist der jeweils geringe Anteil von marginalen und *out-of-field* Rezidiven [52]. Die Studie von Chao et al. z. B. lässt sich wegen des heterogenen Patientenkollektivs nur schwer mit der vorliegenden Analyse vergleichen. Nur 35 von den insgesamt 126 Patienten erhielten eine definitive IMRT mit simultaner Chemotherapie. 74 Patienten erhielten eine postoperative IMRT, sieben Rezidivpatienten unterzogen sich vor der IMRT einer Operation [43]. Ähnlich verhält es sich mit der Studie von Daly et al., in der 46 von insgesamt 69 Patienten eine definitive IMRT und 23 Patienten eine postoperative IMRT erhielten. Nur 51 Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie [59]. Wie in der Literatur machen die Rezidive im PTV *Boost* auch in der vorliegenden Auswertung die überwiegende Mehrheit aus, was nahelegt, dass in einem Teil des untersuchten Patientenkollektivs biologisch aggressive Tumoren oder hypoxische Tumorareale mit einer Resistenz gegenüber der Radiochemotherapie vorherrschen. Chao et al. zeigten, dass die Zielvolumendefinition zur Schonung der Glandula parotidea adäquat ist. Die meisten Rezidive traten innerhalb des Hochdosiszielvolumens CTV 1 auf. Dies betonte die Notwendigkeit der Identifizierung von Patienten mit einem strahlen-/chemotherapieresistenten Tumorteilvolumen, wie z. B. sauerstoffarme Regionen, innerhalb des CTV 1. Die Information darüber würde dabei helfen, die Zielvolumendefinition individuell anzupassen [43]. Diese Thematik ist Gegenstand aktueller Forschung.

In der großen Studie von Leeman et al. trat unter 1000 Patienten weder ein isoliertes Rezidiv außerhalb des Strahlenfeldes, noch ein Rezidiv im marginalen Strahlenfeld nach IMRT auf. Gut vergleichbar mit der vorliegenden Analyse ist der Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokale Kontrolle, so zeigen in

beiden Untersuchungen Patienten mit Mundhöhlentumoren eine geringere lokale Kontrolle auf als Patienten mit Oropharynx Tumoren. Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben ist diese Beobachtung signifikant, wobei Leeman et al. das Gesamtüberleben nach einer Fernmetastasierung betrachten. Patienten mit Mundhöhlentumoren leben kürzer als Patienten mit Tumoren an den anderen Lokalisationen (siehe Tabelle 6 im Ergebnisteil). Als Schlussfolgerung stellten Leeman et al. fest, dass das Gesamtüberleben nach Auftreten eines Rezidivs von der Tumorlokalisierung und vom HPV- oder p16-Status sowie von chirurgischen und systemischen Eingriffen beeinflusst wird. In der vorliegenden Analyse wurde nur der Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Gesamtüberleben nach einer stattgehabten IMRT nachgewiesen, der HPV- bzw. p16-Status wurde nicht berücksichtigt, da diese Information für die Mehrzahl der Patienten nicht vorlag. Außerdem ist ein Vergleich mit der vorliegenden Analyse nur bedingt möglich, da nicht alle Patienten in der Studie von Leeman et al. eine simultane Chemotherapie erhielten, die Patienten mit Mundhöhlentumoren erhielten sogar eine postoperative IMRT mit simultaner oder ohne simultane Chemotherapie [53].

Auch Gupta et al. untersuchten lokoregionäre Rezidivmuster mit Fokus auf die Rezidivlokalisierung in Bezug auf die Zielvolumenabdeckung. Sie konnten ebenfalls schlussfolgern, dass die meisten lokoregionären Rezidive im PTV *Boost* auftreten. Die therapeutische Breite der Hochpräzisionsstrahlentherapie erwies sich als abhängig von der adäquaten Wahl und Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane. Sie schlossen im Gegensatz zu der vorliegenden Auswertung auch Patienten ohne simultane Chemotherapie und Patienten, die eine 3D-CRT erhielten, mit ein. Zur Bestimmung der lokoregionären Rezidivmuster nutzten Gupta et al. Dosis-Volumen-Histogramme, wohingegen in der vorliegenden Arbeit eine visuelle Analyse der Überlappung von Zielvolumen und Rezidiv durchgeführt wurde [61].

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Auswertung die meisten Rezidive im PTV *Boost* auftreten, bestätigt die adäquate Wahl der PTVs. Allerdings liegt nicht immer die gewünschte Erfassung des PTV 1 mit der 95 %-Isodose vor.

Bei mehr als der Hälfte der Rezidivpatienten liegt das Rezidiv nicht innerhalb der 95 %-Isodose. Nach der ICRU hätte die in der Studienkohorte verschriebene Dosis formal höher sein müssen. Der Grund für die formale Unterdosierung des Zielvolumens liegt in der IMRT-spezifischen Berücksichtigung der Risikoorgane mit einer möglicherweise zu geringen Dosisverschreibung in den ausgesparten Bereichen mit einer gleichzeitigen Überdosierung im makroskopischen Zielvolumen. Sie könnte zudem Ausdruck der lokoregionär weit fortgeschrittenen Tumoren sein, die schwer komplett zu erfassen sind. Eine andere mögliche Ursache dafür ist eine suboptimale Bestrahlungsplanung durch z. B. eine ungenaue Definition und Einzeichnung der Primärtumoren im Planungs-CT. Die formale Unterdosierung im Patientenkollektiv könnte wiederum der Grund für die in der vorliegenden Analyse mit einem Anteil von 13,7 % relativ vielen außerhalb des PTV *Boost* liegenden Rezidive im Vergleich zu den anderen Studien sein. Die für die IMRT gewählte zentrumspezifische EUD, welche eine optimale Dosisauslastung im Zielvolumen beschreibt, entspricht jedoch sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch im Kollektivteil der Patienten mit lokoregionären Rezidiven im Median mehr als 95 % der verschriebenen Dosis und ist somit suffizient (siehe Tabellen 5 und 15 im Ergebnisteil). Die EUD-basierte Verschreibung des Zielvolumens in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen zeigt keinen negativen Einfluss auf die Häufigkeit oder auf die Muster der Rezidive. Das Dosis-Volumen-Konzept ist in der vorliegenden Analyse für die Tumoren in den T-Stadien 1-3 (TNM) zufriedenstellend. Lokal fortgeschrittene Tumoren im T-Stadium 4 könnten von einer Dosisescalation profitieren, wie Studer et al. auch schon ähnlich postulierten, allerdings bzgl. des GTV, da dieses in deren Studie mit einem p-Wert von $< 0,001$, im Gegensatz zum T-Stadium mit einem p-Wert von 0,1, einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate zeigte [71]. Die therapeutische Breite der Hochpräzisionsstrahlentherapie ist größtenteils abhängig von der adäquaten Wahl und Konturierung des GTV und CTV sowie der Risikoorgane, deren Schonung einen klinischen Nutzen aufweisen kann [72]. Übereinstimmende Richtlinien für die Beschreibung des Zielvolumens wurden weitestgehend in die

routinemäßige klinische Praxis übernommen, dennoch besteht selbst durch multimodale Bildgebung weiterhin eine Abweichung in der Beschreibung des GTV des Primärtumors [73, 74]. Neben der Beschreibung des Zielvolumens mangelt es bei der Definition des Hochdosis-CTV für den Ursprungstumor an einer übereinstimmenden Richtlinie, wobei manche die anatomische Ausdehnung, andere hingegen das Volumen verwenden [75]. Die Sicherheitsabstände bei der Volumenerweiterung des GTV auf das PTV werden in jeder Klinik unterschiedlich gewählt, so variieren sie z. B. von 0-15 mm [76]. Eine Alternative zur volumetrischen Beschreibung des Zielvolumens stellt die durch Kompartimente generierte Beschreibung des Zielvolumens dar. Bayman et al. erreichten durch dieses Vorgehen zur Beschreibung des CTV mit nur 6 % eine äußerst geringe Rate an lokoregionären Rezidiven, von denen fünf innerhalb, eins marginal und ein weiteres außerhalb des *Boost*-Volumens lagen [52]. Eisbruch et al. konnten in einer multizentrischen Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer starken Zielvolumenunterdosierung und einer hohen Rate an lokoregionärem Therapieversagen feststellen. Diese Assoziation betont den Wert der Einhaltung der übereinstimmenden Richtlinien, die in den Bestrahlungsprotokollen festgelegt sind [77]. Studer et al. [71] analysierten ebenfalls lokoregionäre Rezidive nach IMRT mit Fokus auf die Rezidivlokalisierung in Bezug auf die konturierten Volumina und die Dosisverteilung. Das Patientenkollektiv ist im Vergleich zum Patientenkollektiv der vorliegenden Auswertung uneinheitlich, so wurden nicht nur Plattenepithelkarzinome, sondern auch andere histologische Tumorentitäten in die Studie miteingeschlossen. Außerdem wurden auch Patienten miteingeschlossen, die eine postoperative IMRT erhielten, eine simultane Chemotherapie war nicht obligat. Die 2-Jahres-lokale und 2-Jahres-regionäre Kontrolle, das 2-Jahres-krankheitsfreie Überleben sowie das 2-Jahres-Gesamtüberleben waren hier höher als in der vorliegenden Analyse. Die meisten lokoregionären Rezidive (95 %) traten innerhalb des *Boost*-Volumens auf, somit stellte sich das in dieser Studie verwendete Dosis-Volumen-Konzept als adäquat heraus. Zusätzlich zur TNM-Klassifikation verwendeten Studer et al. das volumetrische *Staging*-System. Sie stellten einen

Zusammenhang zwischen dem makroskopischen Primärtumorvolumen (GTV) und dem Auftreten eines Lokalrezidivs fest, was vergleichbar ist mit dem in der vorliegenden Analyse bestehenden Zusammenhang zwischen T-Stadium (TNM) und der lokoregionären sowie lokalen Kontrolle (siehe Tabellen 12 und 13 im Ergebnisteil). In einer anderen Studie von Studer et al. [78] konnte gezeigt werden, dass das volumetrische *Staging*-System der TNM-Klassifikation bzw. dem *Staging* nach UICC bzgl. der Vorhersage des *Outcome* überlegen ist. So stellt dort das GTV den wichtigsten prognostischen Indikator für Kopf-Hals-Tumorpatienten dar, die sich einer IMRT unterzogen. Dies zeigt wie oben erwähnt den Mangel einer übereinstimmenden Richtlinie nicht nur in Bezug auf die Dosisdefinition, sondern auch in Bezug auf die Erfassung der Parameter zur Rezidivanalyse auf. Kritisch zu betrachten sind auch die marginalen Rezidive, die im Patientenkollektiv einen Anteil von 11,8 % ausmachen. Verglichen mit den im Anhang 2 aufgeführten Studien liegt die vorliegende Analyse damit ungefähr im Durchschnitt. Eine mögliche Ursache für die Entstehung der marginalen Rezidive ist ein Verfehlen des Zielgebietes bei der Bestrahlung, wobei hier Daten zum Nachweis der Genauigkeit fehlten. Bei der in dem vorliegend betrachteten Patientenkollektiv engmaschig durchgeführten Lagerungskontrolle ist dies nur unwahrscheinlich die Ursache. Wie auch bei den *out-of-field* Rezidiven ist bei den marginalen Rezidiven das Problem am ehesten in der Bildgebung oder in der klinischen Tumorausdehnung zu suchen.

Zusammenfassend treten auch bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv, wie insgesamt bei Kopf-Hals-Tumorpatienten, noch viele Rezidive auf. Rezidive nach IMRT kommen wie nach der konventionellen Radiotherapie vorwiegend im makroskopischen Volumen und kaum in anderen Bereichen vor. Das hauptsächliche Problem scheint in Bezug auf die Kontrolle des makroskopischen Tumors vorzuliegen, was am ehesten mit einer zu geringen Dosisverschreibung oder einer nicht zufriedenstellenden Therapie zusammenhängt. In der vorliegenden Arbeit gibt es diesbezüglich den Hinweis, dass hinsichtlich der 95 %-Isodose formal unterdosierte wurde.

Studieneinschränkungen und Kritik

Wie jede Studie hat auch die vorliegende analytische Studie nur eine beschränkte Aussagekraft. Die erste Limitation besteht in deren retrospektiven Studientyp und den hiermit assoziierten Verzerrungen. Zu beachten in der vorliegenden Analyse ist die erfahrungsgemäß schlechte Compliance des Kopf-Hals-Tumorpatientenkollektivs. Die schlechte Compliance führt dazu, dass ein Teil der Patienten die Nachsorgeuntersuchungen nur unregelmäßig oder gar nicht wahrnimmt. Nachgewiesen ist, dass Nikotin- und Alkoholabusus Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen sind [6, 19]. Diese Einflussfaktoren wurden in die vorliegende Analyse nicht miteinbezogen. Die Angabe des Nikotin- und Alkoholstatus war für eine statistische Auswertung nicht ausreichend dokumentiert. Der negative Einfluss des Nikotinstatus auf die lokoregionäre Kontrolle von Oropharynxkarzinomen wurde z. B. in der Studie von Eisbruch et al. nachgewiesen [77]. Die in der vorliegenden Arbeit fehlende Erhebung des HPV- bzw. p16-Status der Oropharynxkarzinome, die im Patientenkollektiv den größten Anteil ausmachen und für die der HPV-Status ein prognostischer Hauptfaktor darstellt [79], liegt daran, dass zum Zeitpunkt der Therapie der Patienten die Bedeutung von p16 noch nicht klar war. Leeman et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit HPV- bzw. p16-positiven Oropharynxkarzinomen nach Auftreten eines lokoregionären Rezidivs länger leben als diejenigen mit negativem HPV-/p16-Status [53]. Hervorzuheben ist die umfangreiche Recherche der Daten, durch die ein langes und gutes *Follow-up* von bis zu acht Jahren nach Radiochemotherapieende erreicht wird. Das lange *Follow-up* der vorliegenden Analyse liefert Langzeitergebnisse über die am UKT angewandte Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumorpatienten. Eine zentrale Einschränkung der Rezidivnachsorge nach Radiochemotherapie ist die Unsicherheit und Ungenauigkeit bei der Rekonstruktion der Rezidivlokalisierung in Beziehung zum ursprünglichen Behandlungsplan. Neben der in der vorliegenden Analyse verwendeten Methode, die durch verschiedene visuelle Kriterien eine Einordnung vornahm, existieren andere Methoden wie z. B. das Einzeichnen des Rezidivs, *Matching* der Bilder und Feststellen des

Überlappungsbereiches oder die geometrische Bestimmung eines Rezidivursprunges und dessen Korrelation mit dem Behandlungsplan. Allen Methoden ist gemeinsam, dass keine den Ort der Rezidiventstehung exakt beurteilen kann. Außerdem kann die obligate simultane Chemotherapie in der vorliegenden Analyse den möglichen nachteiligen Effekt einer lokalen Unterdosierung reduzieren oder maskieren [61]. Die zusätzliche Chemotherapie kann die Rezidivrate unabhängig von den verschriebenen Dosen und Volumina der Radiotherapie, deren Einfluss hier untersucht wurde, verbessern. Im Vergleich zu vielen anderen Studien ist es vorteilhaft, dass sich ausnahmslos alle Patienten des Patientenkollektivs einer definitiven IMRT mit simultaner Chemotherapie unterzogen. Die Raten bzgl. des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären und lokalen Kontrolle wurden in der vorliegenden Analyse für alle Patienten insgesamt berechnet und nicht wie z. B. in der Publikation von Studer et al. noch zusätzlich für jede Primärtumorlokalisation separat [71]. Andere Studien haben festgestellt, dass marginale Rezidive hauptsächlich in der Nachbarschaft zu den ausgesparten Risikoorganen entstehen, was das potenzielle Risiko für deren Entstehung durch Hochpräzisionsstrahlentechniken unterstreicht [41, 43]. In der vorliegenden Auswertung wurde diesbezüglich kein kausaler Zusammenhang untersucht.

Schlussfolgerung

- 1) Das am UKT angewandte Therapiekonzept ist repräsentativ und vergleichbar mit dem internationalen Standard in Bezug auf die üblichen onkologischen Endpunkte.
- 2) Lokoregionäre Rezidive nach IMRT entstehen hauptsächlich innerhalb des PTV *Boost*, der bedeutendste Einflussfaktor auf die Rezidivmuster ist die Tumormasse, die durch das T-Stadium (TNM) und das PTV 1 reflektiert wird.
- 3) Es liegt eine formale Unterdosierung im Zielvolumen vor.
- 4) Es ergibt sich kein Hinweis auf einen negativen Einfluss auf die Rezidivmuster durch die EUD-basierte Verschreibung des Zielvolumens nach dem Monte-Carlo-Algorithmus.

Ferner lässt sich aus der zweiten Schlussfolgerung die Hypothese ableiten, dass die Resistenz der Tumoren gegenüber der IMRT mit der Strahlenresistenz zusammenhängt und unabhängig von der Art der Radio-(chemo-)therapie ist. Ableiten lässt sich folglich auch, dass die Entstehung von Rezidiven nach IMRT vor allem auf spezifische tumorbiologische Eigenschaften wie z. B. hypoxisches Tumorgewebe zurückzuführen ist.

Ausblick

In Zusammenschau der Ergebnisse ist bei der Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen über eine genauere Diagnostik sowohl bzgl. der Primärdiagnose als auch im Rahmen der konsequenten Nachsorgeuntersuchungen zu diskutieren. Eine kleine Tumormasse hat einen positiven Effekt auf das krankheitsfreie Überleben sowie auf die lokoregionäre Kontrolle nach IMRT. Die Diagnose in einem frühen Stadium ist somit nicht nur von entscheidender Bedeutung für die primär eingeschlagene Therapie, sondern auch für den weiteren Krankheitsverlauf. Die Einführung einer Funktionsbildgebung wie z. B. der FDG-PET/CT als Standard könnte einerseits für eine genauere Definition und Einzeichnung des Primärtumors bei der Bestrahlungsplanung hilfreich sein und andererseits gezielt Frührezidive detektieren. Keine der aktuell angewandten Methoden zur Rezidiveinordnung kann den Ort der Rezidiventstehung exakt beurteilen. Hier bedarf es der Entwicklung besserer bildgebender Systeme. Zur Eindämmung der Rezidiventstehung im PTV *Boost* kann versucht werden, die Dosis innerhalb des PTV *Boost* zu erhöhen. In anderen Bereichen kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten versucht werden, die Dosis zu reduzieren, wobei marginale Rezidive weiterhin zu beobachten sind. Für eine gezielte und individuelle Behandlung wird die Identifizierung von Risikopatienten mit Biomarkern, wie z. B. bei der HPV-etablierten Behandlung, immer wichtiger. Zur klinischen Qualitätssicherung und Weiterentwicklung der IMRT ist in jeder Klinik, die die IMRT anwendet, eine konsequente Nachsorge der behandelten Patienten und die genaue Analyse der Rezidivmuster von entscheidender Bedeutung. Die in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothesen können als Basis für nachfolgende Studien genutzt werden und sollten die akademische

Nachwelt dazu anregen, an molekularbiologischen Tumoreigenschaften weiterzuforschen, um die Ursache der Strahlenresistenz der Tumoren und folglich der Rezidiventstehung herauszufinden. Therapieansätze, die die molekularbiologischen Eigenschaften nutzen, gibt es bereits; so kann die Kombination aus einer Radiotherapie mit einer Immuntherapie zur Anwendung kommen.

V Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse von lokoregionären Rezidivmustern von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach definitiver IMRT mit simultaner Chemotherapie. Der Fokus dabei liegt auf der Feststellung der Rezidivhäufigkeit sowie der Lokalisation der Rezidive und deren Korrelation zu den konturierten Zielvolumina sowie zur Dosisverteilung. Ein besonderes Augenmerk gilt der am UKT angewandten EUD-basierten Verschreibung des Zielvolumens. Die Grundlage für die Auswertung bildet ein Stichprobenumfang von 165 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx sowie mit Mehretagenkarzinomen dieser Regionen, die in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen im Zeitraum von 2008 bis 2012 eine definitive IMRT, geplant nach dem Monte-Carlo-Algorithmus, mit simultaner Chemotherapie erhielten und deren Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten ausgewertet wurden. Vorliegend erzielt die IMRT von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen im klinischen Alltag eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 56,2 %, ein 2-Jahres-krankheitsfreies Überleben von 56,0 %, eine 2-Jahres-lokoregionäre Kontrolle von 65,0 % und eine 2-Jahres-lokale Kontrolle von 70,9 %. Fast ein Drittel (30,9 %) der Patienten entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv. Die Analyse der Rezidive erfolgte visuell durch den Vergleich zwischen dem ursprünglichen Bestrahlungsplan im Planungs-CT und dem CT des lokoregionären Rezidivs. Knapp drei Viertel der Rezidive befinden sich im Hochdosisbereich PTV *Boost*, nur 13,7 % liegen außerhalb. 11,8 % der Rezidive liegen marginal im PTV *Boost*. Die Tumormasse konnte als Einflussfaktor auf die Rezidivmuster nachgewiesen werden. Die vorliegenden

Rezidivmuster deuten darauf hin, dass das Problem der Rezidiventstehung nach IMRT vor allem im makroskopischen Primärtumor zu suchen ist, angenommen wird eine Resistenz der Tumoren gegenüber der Radiochemotherapie. Mehr als die Hälfte der Rezidive wird nicht von der 95 %-Isodose umschlossen. Diese formale Unterdosierung im Zielvolumen sowie bereits eine bei der Bestrahlungsplanung mögliche ungenaue Definition und Einzeichnung des Primärtumors können Einfluss auf die Rezidivmuster haben. Das am UKT angewandte Behandlungskonzept von Kopf-Hals-Tumoren weist einen mit anderen Zentren vergleichbaren Standard auf. Insbesondere die zentrumspezifische EUD, die im Median mehr als 95 % der verschriebenen Dosis entspricht, ist suffizient gewählt. Die IMRT-Planung nach dem Monte-Carlo-Algorithmus zeigt keinen Hinweis auf einen negativen Einfluss auf die lokoregionären Rezidivmuster.

VI Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., et al., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. International Journal of Cancer, 2019. **144**(8): p. 1941-1953.
2. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019: p. 18-20, 24, 56.
3. Piko, B.F., T.A. Wills, and C. Walker, *Motives for smoking and drinking: Country and gender differences in samples of Hungarian and US high school students*. Addictive Behaviors, 2007. **32**(10): p. 2087-2098.
4. Waldron, I., *Patterns and causes of gender differences in smoking*. Social Science & Medicine, 1991. **32**(9): p. 989-1005.
5. Kraunz, K.S., et al., *Duration but not Intensity of Alcohol and Tobacco Exposure Predicts p16INK4A Homozygous Deletion in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. Cancer Research, 2006. **66**(8): p. 4512-4515.
6. Decker, J. and J.C. Goldstein *Risk Factors in Head and Neck Cancer*. New England Journal of Medicine, 1982. **306**(19): p. 1151-1155.
7. Shiboski, C.H., B.L. Schmidt, and R.C. Jordan, *Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years*. Cancer, 2005. **103**(9): p. 1843-9.
8. Hammarstedt, L., et al., *Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer*. International Journal of Cancer, 2006. **119**(11): p. 2620-2623.
9. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
10. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1944-56.
11. Foulkes, W.D., et al., *Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study*. BMJ : British Medical Journal, 1996. **313**(7059): p. 716-721.
12. Conway, D.I., et al., *Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries*. International Journal of Cancer, 2015. **136**(5): p. 1125-1139.
13. Skarsgard, D.P., et al., *Cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario, Canada, and the United States*. Cancer, 2000. **88**(7): p. 1728-38.
14. McMahon, S. and A.Y. Chen, *Head and neck cancer*. Cancer and Metastasis Reviews, 2003. **22**(1): p. 21-24.
15. Remmert, S., et al., *Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren*. Laryngo-Rhino-Otol, 2001. **80**(01): p. 27-35.
16. Fisch, U.P. and M.E. Sigel, *Cervical lymphatic system as visualized by lymphography*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1964. **73**: p. 869-882.

17. Klutmann, S., et al., *Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique*. J Nucl Med, 1999. **40**: p. 776-782.
18. Parker, S.L., et al., *Cancer statistics, 1996*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 1996. **46**(1): p. 5-27.
19. Argiris, A., et al., *Head and neck cancer*. The Lancet, 2008. **371**(9625): p. 1695-1709.
20. Witcher, T.P., M.D. Williams, and D.C. Howlett, *"One-stop" clinics in the investigation and diagnosis of head and neck lumps*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2007. **45**(1): p. 19-22.
21. Vokes, E.E., et al., *Head and Neck Cancer*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(3): p. 184-194.
22. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union against Cancer) New York, John Wiley & Son*. 2009(7).
23. Cognetti, D.M., R.S. Weber, and S.Y. Lai, *Head and neck cancer*. Cancer, 2008. **113**(S7): p. 1911-1932.
24. Forastiere, A., et al., *Head and Neck Cancer*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(26): p. 1890-1900.
25. Bhide, S.A. and C.M. Nutting, *Advances in radiotherapy for head and neck cancer*. Oral Oncol, 2010. **46**(6): p. 439-41.
26. Pignon, J.-P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiotherapy and Oncology, 2009. **92**(1): p. 4-14.
27. Scully, C. and J.B. Epstein, *Oral health care for the cancer patient*. European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology, 1996. **32**(5): p. 281-292.
28. Valdez, I.H., et al., *Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: Flow rates and sialochemistry*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1993. **25**(1): p. 41-47.
29. Korsten, M.A., et al., *Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury*. The American Journal of Medicine, 1991. **90**(6): p. 701-706.
30. Harrison, L.B., et al., *Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue*. Head & Neck, 1997. **19**(3): p. 169-175.
31. O'Sullivan, B., R.B. Rumble, and P. Warde, *Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer*. Clinical Oncology, 2012. **24**(7): p. 474-487.
32. Nutting, C.M., et al., *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2011. **12**(2): p. 127-136.
33. Setton, J., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Oropharyngeal Cancer: An Update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2012. **82**(1): p. 291-298.

34. Gupta, T., et al., *Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial.* Radiotherapy and Oncology, 2012. **104**(3): p. 343-348.
35. 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.
36. 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*Biology*Physics, 2000. **46**(5): p. 1117-1126.
37. Lin, A., et al., *Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2003. **57**(1): p. 61-70.
38. Scott-Brown, M., et al., *Evidence-based review: Quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy.* Radiotherapy and Oncology, 2010. **97**(2): p. 249-257.
39. Lee, W.R., *Technology Assessment: Vigilance Required.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2008. **70**(3): p. 652-653.
40. 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.
41. Cannon, D.M. and N.Y. Lee, *Recurrence in Region of Spared Parotid Gland After Definitive Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2008. **70**(3): p. 660-665.
42. 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.
43. Chao, K.S.C., et al., *Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2003. **55**(2): p. 312-321.
44. Niemierko, A., *Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose.* Medical Physics, 1997. **24**(1): p. 103-110.
45. Wu, Q., et al., *Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose.* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2002. **52**(1): p. 224-235.
46. Pignon, J.P., et al., *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data.* The Lancet, 2000. **355**(9208): p. 949-955.
47. Blanchard, P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site.* Radiotherapy and Oncology, 2011. **100**(1): p. 33-40.
48. Sant, M., et al., *EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary.* European Journal of Cancer, 2009. **45**(6): p. 931-991.

49. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 268. Aufl. De Gruyter. Berlin, 2020: Rezidiv, p. 1523.
50. Linge, A., et al., *HPV status, cancer stem cell marker expression, hypoxia gene signatures and tumour volume identify good prognosis subgroups in patients with HNSCC after primary radiochemotherapy: A multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG)*. *Radiotherapy and Oncology*, 2016. **121**(3): p. 364-373.
51. Cooper, J.S., et al., *Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 1989. **17**(3): p. 449-456.
52. Bayman, E., et al., *Patterns of Failure after Intensity-modulated Radiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma using Compartmental Clinical Target Volume Delineation*. *Clinical Oncology*, 2014. **26**(10): p. 636-642.
53. Leeman, J.E., et al., *Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques*. *JAMA Oncology*, 2017. **3**(11): p. 1487-1494.
54. Peters, L.J., et al., *Critical Impact of Radiotherapy Protocol Compliance and Quality in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer: Results From TROG 02.02*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(18): p. 2996-3001.
55. Wuthrick, E.J., et al., *Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015. **33**(2): p. 156-164.
56. Ang, K.K., et al., *Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014. **32**(27): p. 2940-2950.
57. Yao, M., et al., *Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma—the University of Iowa experience*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2005. **63**(2): p. 410-421.
58. 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.
59. Daly, M.E., et al., *Evaluation of patterns of failure and subjective salivary function in patients treated with intensity modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma*. *Head & Neck*, 2007. **29**(3): p. 211-220.
60. Dhooge, I.J., M. De Vos, and P.B. Van Cauwenberge, *Multiple Primary Malignant Tumors in Patients With Head and Neck Cancer*. *The Laryngoscope*, 1998. **108**(2): p. 250-256.

61. Gupta, T., et al., *Prospective Assessment of Patterns of Failure After High-Precision Definitive (Chemo)Radiation in Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011. **80**(2): p. 522-531.
62. Lambrecht, M., et al., *Incidence of isolated regional recurrence after definitive (chemo-) radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma*. Radiotherapy and Oncology, 2009. **93**(3): p. 498-502.
63. Brizel, D.M., et al., *Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 1997. **38**(2): p. 285-289.
64. Bourhis, J., *Hypoxia Response Pathways and Radiotherapy for Head and Neck Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(5): p. 725-726.
65. Hoff, C.M., *Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy*. Acta Oncologica, 2012. **51**(4): p. 419-432.
66. Budach, W., et al., *A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. BMC Cancer, 2006. **6**(1): p. 28.
67. Nishi, T., et al., *Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2013. **106**(1): p. 85-89.
68. Schwartz, D.L., et al., *Adaptive Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer: Initial Clinical Outcomes From a Prospective Trial*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2012. **83**(3): p. 986-993.
69. Barker, J.L., et al., *Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2004. **59**(4): p. 960-970.
70. Thorstad, W., et al., *Patterns of Failure in Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Head and Neck Cancer*. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, 2005. **63**: p. S74.
71. Studer, G., U.M. Luetolf, and C. Glanzmann, *Locoregional Failure Analysis in Head-and-Neck Cancer Patients Treated with IMRT*. Strahlentherapie und Onkologie, 2007. **183**(8): p. 417-423.
72. Eisbruch, A. and V. Gregoire, *Balancing risk and reward in target delineation for highly conformal radiotherapy in head and neck cancer*. Semin Radiat Oncol, 2009. **19**(1): p. 43-52.
73. Nangia, S., et al., *Selective Nodal Irradiation for Head and Neck Cancer Using Intensity-Modulated Radiotherapy: Application of RTOG Consensus Guidelines in Routine Clinical Practice*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2010. **76**(1): p. 146-153.
74. Berson, A.M., et al., *Variability of Gross Tumor Volume Delineation in Head-and-Neck Cancer Using PET/CT Fusion, Part II: The Impact of a Contouring Protocol*. Medical Dosimetry, 2009. **34**(1): p. 30-35.

75. Caudell, J.J., et al., *Margin on Gross Tumor Volume and Risk of Local Recurrence in Head-and-Neck Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2010. **76**(1): p. 164-168.
76. Hong, T.S., W.A. Tomé, and P.M. Harari, *Heterogeneity in head and neck IMRT target design and clinical practice*. Radiotherapy and Oncology, 2012. **103**(1): p. 92-98.
77. Eisbruch, A., et al., *Multi-Institutional Trial of Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy for Early-Stage Oropharyngeal Cancer (RTOG 00-22)*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2010. **76**(5): p. 1333-1338.
78. Studer, G., et al., *Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT*. Acta Oncologica, 2007. **46**(3): p. 386-394.
79. Ang, K.K., et al., *Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(1): p. 24-35.
80. Lee, N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2003. **57**(1): p. 49-60.
81. 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*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2004. **59**(1): p. 28-42.
82. Bussels, B., et al., *Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer*. Radiother Oncol, 2004. **72**(2): p. 119-27.
83. Sanguineti, G., et al., *Patterns of Locoregional Failure After Exclusive IMRT for Oropharyngeal Carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2008. **72**(3): p. 737-746.
84. Soto, D.E., et al., *Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers*. Radiotherapy and Oncology, 2008. **89**(1): p. 13-18.

VII Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. med. Daniel Zips und Herrn Matthias L. Villing in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Stefan Welz (Oberarzt der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen).

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

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Stefan Welz und nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

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

Tübingen, 12.08.2021

Matthias L. Villing

VIII Anhang

Anhang 1. Vergleich des Patientenkollektivs mit den großen randomisierten Studien zur Radiochemotherapie

OS = Overall Survival, DFS = Disease-Free Survival, LRC = Locoregional Control, LC = Local Control, J. = Jahre, RTx = Radiatio, CTx = Chemotherapie, EFS = Event-Free Survival, PFS = Progression-Free Survival

Studie	Patientenanzahl (n)	OS	DFS	LRC	LC
Pignon et al. [26]	9.615	35,6 % (5-J.) (gesamt) 27,8 % (5-J.) (nur RTx + CTx)	29,3 % (5-J.) (EFS)	-	49,2 % (5-J.)
Ang et al. [56]	891	72,9 % (3-J.) (Arm A)	61,2 % (3-J.) (Arm A) (PFS)	80,1 % (3-J.) (Arm A)	-
Eigene Analyse	165	56,2 % (2-J.) 37,0 % (5-J.)	56,0 % (2-J.) 52,4 % (5-J.)	65,0 % (2-J.) 60,8 % (5-J.)	70,9 % (2-J.) 66,5 % (5-J.)

Anhang 2. Ausgewählte relevante Publikationen zur lokoregionären Rezidivanalyse nach IMRT mit den jeweiligen Rezidivmustern im Vergleich (nach Gupta et al. [61])
PTV = *Planning Target Volume*, IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie, OCC = *Oral Cavity Carcinoma*

Studie	Patienten- anzahl (n)	Loko- regionäre Rezidive (%)	Rezidive im PTV Boost (%)	Rezidive marginal im PTV Boost (%)	Rezidive nicht im PTV Boost (%)
Dawson et al. [36]	58	20,7	84,5	16,5	0
Lee et al. [80]	150	7,3	100	0	0
Eisbruch et al. [81]	133	15,8	81	19	0
Bussels et al. [82]	72	27,8	75	25	0
Thorstad et al. [70]	248	14,9	68	14	19
Yao et al. [57]	150	7,3	91	9	0
Daly et al. [59]	69	10,1	85,5	14,5	0
Schoenfeld et al. [58]	100	10,0	80	20	0
Sanguineti et al. [83]	50	16,0	88,5	12,5	0
Soto et al. [84]	61	14,8	100	0	0
Nangia et al. [73]	83	36,1	93	7	0
Caudell et al. [75]	85	21,2	94,5	5,5	0
Gupta et al. [61]	60	18,3	82	18	0
Leeman et al. [53]	1000 (gesamt) 875 (definitive IMRT ohne OCC)	14,7 (gesamt)	100	0	0
Bayman et al. [52]	136	6	71,4	14,3	14,3
Eigene Analyse	165	30,9	74,5	11,8	13,7

IX Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Daniel Zips, für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die konstruktive Kritik und das Korrekturlesen sowie meinem Betreuer, Herrn Dr. Stefan Welz, für die hilfreiche fachliche Unterstützung und die zahlreichen kompetenten Ratschläge.

Dem klinischen Krebsregister des Tumorzentrums CCC Tübingen-Stuttgart danke ich für die Übermittlung einiger Sterbedaten.

Dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen danke ich für die methodische Beratung und die Hilfestellung bei der Wahl der geeigneten statistischen Verfahren.

Herzlichen Dank an meine Eltern und meine Geschwister, auf die ich mich immer verlassen kann und die mir in jeder Situation mit wertvoller Hilfe und viel Liebe zur Seite stehen. Ihr habt einen wichtigen Beitrag zum Gelingen meiner Dissertation geleistet und mir das Medizinstudium sowie die Promotion überhaupt ermöglicht.